

**MARIA EDUARDA DIAS BRINHOSA**

**SÍNDROME DE TURNER: ASPECTOS CLÍNICOS E  
AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA BAIXA ESTATURA  
COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM UM SERVIÇO  
DE REFERÊNCIA EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina como requisito  
para a conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2011**

**MARIA EDUARDA DIAS BRINHOSA**

**SÍNDROME DE TURNER: ASPECTOS CLÍNICOS E  
AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA BAIXA ESTATURA  
COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM UM  
SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM ENDOCRINOLOGIA  
PEDIÁTRICA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina como requisito  
para a conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Coordenador do Curso: Prof. Carlos Eduardo Pinheiro  
Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Marilza Leal Nascimento  
Co-orientador: Prof. Dr. Masanao Ohira**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2011**

Brinhosa, Maria Eduarda Dias.

*Síndrome de Turner: Aspectos Clínicos e Avaliação do Tratamento da Baixa Estatura com Hormônio de Crescimento em um Serviço de Referência em Endocrinologia Pediátrica*/Maria Eduarda Dias Brinhosa. Florianópolis, 2011.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - Universidade Federal de Santa Catarina. Curso de Graduação em Medicina.

1. Síndrome de Turner. 2. Baixa estatura. 3. Hormônio de crescimento.  
I. Síndrome de Turner: Aspectos Clínicos e Avaliação do Tratamento com Hormônio de Crescimento em um Serviço de Referência Estadual.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por acreditarem em meus sonhos e lutarem sempre ao meu lado para torná-los realidade. Pelos gestos e demonstrações incansáveis de amor. Por participarem da minha vida acadêmica, pelo estímulo contínuo à melhora da minha formação e apoio incondicional. Pela linda família. A vocês, meu eterno amor e admiração.

Ao meu namorado Caio, pela inesgotável paciência, compreensão e companheirismo em todos os momentos. Pelo incentivo contínuo. Pelo carinho e amor dedicados a mim. Pelos planos.

À minha madrinha Ana, pela amizade, carinho e sabedoria compartilhados. Por ser a minha segunda mãe.

À minha avó, Virgínia, por me ajudar a sempre acreditar no amor Divino e pelo exemplo de fé e humildade. Por sua doçura.

Aos meus irmãos, por tornarem minha vida mais divertida e pelos ensinamentos através do convívio.

À Dra. Marilza, por acreditar neste estudo, pelo estímulo, orientação e dedicação. Por ser uma excelente médica, e por um dia ter sido minha médica.

Ao Prof. Dr. Masanao, pela orientação e amizade. Pela paciência com minha inexperiência e por ajudar a tornar este estudo possível.

Aos meus amigos, pelas risadas e lágrimas compartilhadas, por compreenderem a minha ausência e escolherem fazer parte da minha vida.

A todos, muito obrigada.

## RESUMO

**Objetivos:** avaliar o resultado do tratamento da baixa estatura e altura final (AF) das pacientes com síndrome de Turner (ST). Identificar idade cronológica (IC) e motivo do diagnóstico. Verificar a frequência dos cariótipos, da puberdade espontânea, de malformações e de doenças associadas à ST.

**Métodos:** foram analisados 37 prontuários de pacientes com diagnóstico de ST acompanhadas pelo Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período de 1991 a 2010.

**Resultados:** a AF após tratamento com hormônio de crescimento (HC) foi  $149,33\text{cm} \pm 4,48$ . A altura prevista segundo Bayley & Pinneau (BP) foi  $149,77 \pm 6,17$ . Não há diferença entre AF e altura prevista segundo BP ( $t=-0,22$ ;  $p\text{-valor}=0,827$ ). A altura alvo (AA) prevista foi  $156,75 \pm 6,9$ . Há diferença entre AF e AA ( $t=3,46$ ;  $p\text{-valor}=0,0018$ ). Ocorreu aumento da velocidade de crescimento, principalmente nos dois primeiros anos de terapia. A baixa estatura foi o principal motivo de suspeita diagnóstica e a IC média ao diagnóstico foi 8,62 anos. Os mosaicismos totalizaram 59,46%. A puberdade espontânea ocorreu em 29,03% das pacientes, todas mosaico. Houve associação entre cariótipo e frequência de puberdade espontânea (qui-quadrado=8,009;  $p\text{-valor}=0,0046$ ). As malformações cardíacas foram encontradas em 13,51%, e as renais em 10,81%.

**Conclusão:** O HC é eficaz no tratamento da baixa estatura na ST. O ganho estatural é de 6,33cm. O método de BP é confiável na previsão da AF, a AA não. Os mosaicismos foram o cariótipo mais freqüente. A frequência da puberdade espontânea está associada ao cariótipo. A prevalência das malformações cardíacas e renais na população estudada é baixa.

## ABSTRACT

**Objectives:** To assess the treatment outcome of short stature and final height (FH) of Turner syndrome (TS) patients. To identify the chronological age (CA) and the reason for the diagnosis. To verify the frequency of cariotypes, spontaneous puberty, malformations and diseases associated with TS.

**Methods:** Medical charts of 37 patients were analyzed, all of whom diagnosed with TS and followed by the Pediatric Endocrinology Department of Joana de Gusmão Children's Hospital (SEP-HIJG) from 1991 till 2010.

**Results:** The mean FH following treatment with growth hormone (GH) was  $149.33\text{cm} \pm 4.48$ . The mean predicted height according to Bayley & Pinneau's (BP) method was  $149.77 \pm 6.17$ . There was no difference between the FH and the predicted height by BP ( $t=-0.22$ ;  $p\text{-value}=0.827$ ). The mean predicted target height (TH) was  $156.75 \pm 6.9$ . There was difference between FH and TH ( $t=3.46$ ;  $p\text{-value}=0.0018$ ). The growth velocity was increased in the short-term therapy in the first two years. Short stature was the main reason for the first appointment with a pediatric endocrinologist and the mean CA upon diagnosis was 8.62 years. The frequency of mosaicism was 59.46%. Spontaneous puberty occurred in 29.03% of the patients, all of them mosaic cariotype. There was an association between cariotype and the frequency of spontaneous puberty ( $\text{chi-square}=8.009$ ;  $p\text{-value}=0.0046$ ). Cardiac and renal malformation occurred in 13.51% and 10.81%, respectively.

**Conclusion:** The GH treatment is efficient in promoting growth in TS patients. The mean height gain is 6.33cm. The BP method is reliable in predicting FH, whereas the TH is not. Mosaicism is the most frequent cariotype. The prevalence of cardiac and renal malformations is low in the patients followed by the SEP-HIJG.

## LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
a	Ano
AA	Altura alvo
AF	Altura final
BP	Bayley & Pinneau
CEP-HIJG	Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Joana de Gusmão
cm	Centímetro
cm/a	Centímetros por ano
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio-Padrão
EP	Erro padrão
g	Grama
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hormônio de crescimento
HIJG	Hospital Infantil Joana de Gusmão
IC	Idade cronológica
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IMC	Índice de massa corporal
IO	Idade óssea
kg	Quilograma
M2	Estágio de mama 2 segundo critérios de Tanner
Máx	Máximo
mg	Miligrama
Mín	Mínimo
n	Número de casos
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
NCHS 2000	Escore z da altura usando como referencial NCHS 2000
OMS	Organização Mundial da Saúde
p	percentil

PCR	<i>Polimerase chain reaction</i>
PN	Peso ao nascimento
RN	Recém-nascido
RR	Risco relativo
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SEP-HIJG	Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão
SHOX	<i>Short Stature Homeobox-containing gene</i>
SRY	<i>Sex-determining region Y</i>
ST	Síndrome de Turner
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
Tto	Tratamento com hormônio de crescimento
UI	Unidades internacionais
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USG	Ultrassonografia
VC	Velocidade de crescimento
Y	Estudo molecular do cromossomo Y



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Frequência dos cariótipos nas pacientes com ST acompanhadas pelo SEP-HIJG.....	10
<b>Tabela 2</b> - Frequência da presença do fator SRY nas pacientes com ST acompanhadas pelo SEP-HIJG.....	10
<b>Tabela 3</b> - Medidas relacionadas à estatura e peso ao nascimento das pacientes com ST acompanhadas pelo SEP-HIJG.....	11
<b>Tabela 4</b> - Idade cronológica e idade óssea ao diagnóstico e ao início do tratamento com hormônio de crescimento nas pacientes do SEP-HIJG.....	11
<b>Tabela 5</b> - Idade cronológica e idade óssea ao diagnóstico, início e fim do tratamento com hormônio de crescimento (HC) nas 15 pacientes do SEP-HIJG que finalizaram a terapia com HC.....	13
<b>Tabela 6</b> - Velocidade de crescimento no 1º, 2º, 3º, 4º e 5º ano de terapia com hormônio de crescimento (HC) nas 15 pacientes do SEP-HIJG que finalizaram a terapia com HC .....	14
<b>Tabela 7</b> - Altura final, altura alvo e altura prevista pelo método de Bayley & Pinneau nas 15 pacientes que finalizaram o tratamento com hormônio de crescimento no SEP-HIJG.....	16
<b>Tabela 8</b> - Índice de massa corporal nas pacientes que finalizaram tratamento com hormônio de crescimento no SEP-HIJG.....	18
<b>Tabela 9</b> - Frequência de desenvolvimento puberal nas pacientes acompanhadas pelo SEP-HIJG.....	18
<b>Tabela 10</b> - Frequência das malformações associadas à ST nas pacientes acompanhadas pelo SEP-HIJG.....	19

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Média de idade cronológica e idade óssea ao diagnóstico das pacientes acompanhadas pelo SEP-HIJG e média de idade cronológica e idade óssea ao início do tratamento com hormônio de crescimento no SEP-HIJG.....	12
<b>Figura 2</b> - Média de idade cronológica e óssea ao diagnóstico, início e fim do tratamento com hormônio de crescimento (HC) das 15 pacientes que finalizaram a terapia com HC no SEP-HIJG.....	13
<b>Figura 3</b> - Velocidade de crescimento no 1º, 2º, 3º, 4º e 5º ano de terapia com hormônio de crescimento (HC) nas 15 pacientes que finalizaram a terapia com HC no SEP-HIJG.....	15
<b>Figura 4</b> - Altura final, altura alvo prevista e altura prevista pelo método de Bayley & Pinneau nas 15 pacientes que finalizaram o tratamento com hormônio de crescimento no SEP-HIJG.....	16
<b>Figura 5</b> - Média e altura final individual das 15 pacientes que terminaram o tratamento com hormônio de crescimento acompanhadas pelo SEP-HIJG.....	17

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>iii</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vi</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>x</b>
<b>SUMÁRIO.....</b>	<b>xi</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVO .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Objetivo Geral .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2 Objetivo Específico .....</b>	<b>6</b>
<b>3. MÉTODO.....</b>	<b>7</b>
<b>3.1 Delineamento.....</b>	<b>7</b>
<b>3.2 População de estudo .....</b>	<b>7</b>
<b>3.2.1 Critérios de exclusão .....</b>	<b>7</b>
<b>3.3 Instrumentos de coleta de dados .....</b>	<b>8</b>
<b>3.3.1 Variáveis estudadas .....</b>	<b>8</b>
<b>3.4 Análise dos dados.....</b>	<b>9</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>10</b>
<b>4.1 Motivo da primeira consulta no serviço de endocrinologia pediátrica do HIJG .....</b>	<b>10</b>
<b>4.2 Citogenética .....</b>	<b>10</b>
<b>4.3 Medidas antropométricas ao nascimento .....</b>	<b>11</b>
<b>4.4 Idade cronológica e óssea ao diagnóstico, início e ao final do tratamento .....</b>	<b>11</b>
<b>4.5 Velocidade de crescimento.....</b>	<b>14</b>
<b>4.6 Estatura .....</b>	<b>15</b>
<b>4.7 Índice de massa corpórea ao início e fim do tratamento com HC .....</b>	<b>18</b>
<b>4.8 Desenvolvimento puberal.....</b>	<b>18</b>
<b>4.9 Malformações.....</b>	<b>19</b>

<b>4.10 Alterações auditivas.....</b>	<b>19</b>
<b>4.11 Doenças autoimunes .....</b>	<b>19</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>31</b>
<b>NORMAS ADOTADAS .....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>37</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>43</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) é definida pela presença de um cromossomo X e deleção total ou parcial do segundo cromossomo sexual, em paciente fenotipicamente feminino. Determina uma série de achados físicos como linfedema congênito, baixa estatura e disgenesia gonadal.<sup>1-3</sup> A síndrome foi descrita inicialmente, em 1938, por Henry Turner como a combinação de baixa estatura, infantilismo sexual, pescoço alado, baixa implantação dos cabelos na nuca e cúbito valgo.<sup>4</sup>

A Síndrome de Turner é a anormalidade de cromossomo sexual mais comum nos conceitos do sexo feminino. Sua incidência entre os recém nascidos é aproximadamente 1:2000.<sup>5</sup> A frequência pré-natal da ST é ainda mais elevada, mas 99% das gestações com fetos 45X0 cursam com abortamento espontâneo.<sup>6</sup>

Classicamente, a descrição cariotípica da ST é a monossomia do cromossomo X, com frequência de 50 a 60%,<sup>7,8</sup> os demais casos seriam decorrentes de mosaicismos. Porém, atualmente, com o advento da citogenética molecular verificou-se alta prevalência de mosaicismos, correspondendo a 67% dos casos de ST.<sup>9</sup> A gravidade de apresentação da síndrome pode variar de acordo com o cariótipo.

A anormalidade física mais marcante da síndrome é a baixa estatura. Aproximadamente 98% das mulheres com ST apresentam altura final, em média, 20 cm menor que a população do sexo feminino,<sup>10-12</sup> o que justifica a existência de uma curva de crescimento específica para as pacientes portadoras da síndrome.<sup>7,11,13</sup>

Múltiplos fatores estão envolvidos na alteração do crescimento presente na ST, como a haploinsuficiência do gene *SHOX* (*short stature homeobox containing*), que está localizado na porção pseudoautosômica do cromossomo X.<sup>14</sup> O gene *SHOX* é expresso em ossos dos membros e segundo arco faríngeo e atua na morfogênese óssea. Essa pode ser a explicação para o encurtamento de quarto metacarpo, cúbito e geno valgos, palato em ogiva e desenvolvimento alterado de aurículas, características fenotípicas possivelmente encontradas nas pacientes.<sup>13</sup> Além dos fatores genéticos relacionados à cromossomopatia, fatores hormonais influenciam o déficit de crescimento.<sup>15</sup>

Os níveis séricos de hormônio de crescimento (HC) são semelhantes ao grupo controle, portanto não há deficiência desse hormônio. Contudo, parece existir um mecanismo

de resistência à ação do HC nos tecidos periféricos, principalmente nas epífises ósseas, que provoca queda de velocidade de crescimento (VC) e contribui para a baixa estatura.<sup>15</sup>

A desaceleração da velocidade de crescimento determina um crescimento esquelético anormal. No perfil de crescimento das pacientes com ST há déficit marcante no período intrauterino, com perda estimada em 2,8cm no comprimento e 500 gramas no peso ao nascimento;<sup>7,16</sup> nos primeiros anos de vida a velocidade de crescimento encontra-se próxima à normal; a partir de 3 anos a VC torna-se muito aquém da normalidade, momento onde acontece a maior perda estatural; mais tarde, não ocorre estirão puberal,<sup>11</sup> e as pacientes apresentam uma baixa VC mantida por período prolongado, sendo a altura final atingida próximo a segunda década de vida.<sup>7</sup>

A maturação óssea está geralmente atrasada em 1,5 a 2 anos em relação à idade cronológica. Isso ocorre devido à deficiência de estrogênio, hormônio que estimula a fusão epifisária e determina o pico de massa óssea.

A insuficiência gonadal, com fibrose ovariana (ovários em fita), está presente em até 98% dos casos. Assim, além da baixa estatura, o hipogonadismo primário pode ser um sinal para suspeita diagnóstica de ST em pacientes mais velhas.<sup>17</sup>

A ultrassonografia (USG) obstétrica pode revelar alterações morfológicas que levem a suspeita diagnóstica, como higroma cístico, hidropsia fetal, edema subcutâneo, fêmur curto, aumento da translucência nuchal ou anormalidades cardíacas e renais. O exame laboratorial materno evidenciando aumento de beta gonadotrofina coriônica humana (beta-HCG) e proteína A relacionada à gestação, auxiliam na suspeita de ST ou outras cromossopatias. Porém, para o diagnóstico definitivo é necessário realizar o cariótipo ao nascimento. A análise de corpos de Barr, técnica utilizada por décadas, tornou-se método de baixa acurácia com a descoberta de que, mosaicismos e alterações estruturais podem ser fator determinante da síndrome.<sup>13</sup> Atualmente, o cariótipo é determinado através da análise de, no mínimo, 20 linfócitos do sangue periférico.

A investigação para ST deve ser realizada na presença de alterações clássicas da síndrome ao nascimento, como o linfedema; ou durante a infância, na presença de baixa estatura e baixa velocidade de crescimento; ou ainda na adolescência, em casos de amenorréia primária e atraso puberal associados a outros “estigmas turnerianos”.

Os estigmas turnerianos mais comumente descritos são: baixa estatura, micrognatia (60%), pescoço curto (40%), pescoço alado (25%), baixa implantação dos cabelos (42%), *cubitus valgus* (47%), encurtamento do 4º metacarpo (37%), edema de pés e mãos (22%) e

múltiplos nevos pigmentados (26%). O hipertelorismo mamário, escoliose e alterações oculares (estrabismo, ptose e hipertelorismo), são outras características possivelmente observadas.<sup>13</sup>

O linfedema de pés e mãos ao nascimento, que deve levar a investigação de ST na recém-nascida (RN), resulta da malformação de vasos linfáticos. O pescoço alado com baixa implantação dos cabelos na nuca resulta da hipoplasia de vértebras cervicais. O hipertelorismo mamário, “tórax em escudo”, ocorre devido ao déficit de crescimento longitudinal e manutenção da largura.<sup>13</sup>

As malformações dos sistemas renal e cardiovascular são as mais frequentes associadas à ST. Estima-se que até 40% das pacientes apresentem malformações renais,<sup>18-20</sup> sendo as mais comuns o rim em “ferradura” e a duplicidade do sistema coletor. Em relação ao sistema cardiovascular, a prevalência de alterações congênitas varia de 17 a 45%,<sup>20</sup> destacando-se a valvulopatia aórtica, representada pela valva aórtica bicúspide, e a coarctação da aorta. Uma causa importante de mortalidade entre as pacientes com ST, são os altos índices de hipertensão arterial sistêmica (HAS) com aumento do risco relativo de dissecação de aorta em relação à população feminina em geral.<sup>20</sup>

A otite média crônica bilateral é queixa médica comum entre as pacientes com ST. Essa elevada incidência está relacionada às anormalidades de crescimento das estruturas da base do crânio e alteração da relação anatômica entre ouvido médio e tuba de Eustáquio. Essas alterações seriam fatores predisponentes para retenção de secreções e consequentes infecções secundárias. Além das infecções, as pacientes podem apresentar perda auditiva condutiva ou neurosensorial.<sup>13</sup>

A prevalência de doenças autoimunes como tireoidite de Hashimoto, diabetes mellitus (DM) tipo 1 e doença celíaca é mais elevada na população com ST.<sup>13,21</sup> Isso justifica o controle periódico de TSH (hormônio estimulante da tireóide), glicemia, dosagem de anticorpos antitransglutaminase IgA e antiendomísio no seguimento das pacientes.<sup>21</sup>

Aproximadamente 5% das pacientes portadoras da ST possuem o cromossomo sexual Y em seu cariótipo,<sup>9,13,22</sup> e muitas outras possuem apenas partes de material do cromossomo Y, como o fator SRY (*Sex-determining region Y*). A presença de material proveniente do Y deve ser pesquisada através das técnicas de biologia molecular, com método de PCR (*polimerase chain reaction*). Se apresentarem fator SRY positivo, as pacientes apresentam risco de 12,2% de desenvolver um tumor benigno do sistema reprodutor, o gonadoblastoma.<sup>23</sup>

Devido ao potencial de malignização desse tumor, indica-se remoção profilática das gônadas das pacientes que apresentam material do cromossomo Y confirmado.<sup>22</sup>

A capacidade intelectual na ST encontra-se preservada,<sup>24</sup> somente o grupo que possui o cromossomo X em anel apresenta alto risco de retardo mental grave.<sup>13</sup>

O seguimento dos casos de ST deve ser feito a cada três a seis meses através de consultas para avaliar níveis pressóricos, alterações auditivas e cardiovasculares. Além do seguimento clínico geral, o acompanhamento endocrinológico das pacientes com ST faz-se necessário para adequar o crescimento. Exames laboratoriais como: glicemia, enzimas hepáticas, níveis lipídicos, dosagem de TSH, creatinina e análise dos sedimentos urinários, além de ecocardiograma e USG de vias urinárias e rins devem ser solicitados na primeira consulta, e quando necessário.

Foi observado que apesar de não existir uma real deficiência de hormônio de crescimento, o tratamento com HC recombinante humano em doses supra fisiológicas, melhora a altura final dessas pacientes.<sup>24-26</sup> O resultado da terapia com HC é dependente do momento de início da terapêutica, dose implementada, tempo de duração do tratamento e associações medicamentosas.<sup>24-26</sup>

A Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina implantaram o Projeto Diretrizes, com recomendações para o diagnóstico e tratamento de diversas patologias. A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia juntamente com a Sociedade Brasileira de Genética Clínica estabeleceram a diretriz “Síndrome de Turner: diagnóstico e tratamento”, que recomenda o uso de hormônio de crescimento, reforçando o amparo legal para a obtenção do HC através do Sistema Único de Saúde brasileiro.<sup>27</sup>

Pacientes com ST que se encontram abaixo do percentil (p) cinco da curva de crescimento para a idade preenchem o critério para a prescrição de HC, embora atualmente os estudos recomendem o início mais precoce da terapia.<sup>28</sup> O tratamento com HC na dose de aproximadamente 0,15UI/kg/dia contínuo ou 1 UI/kg/semana é utilizado até que a altura final seja atingida, idade óssea (IO) > 14 anos ou VC < 2 a 2,5cm/ano.<sup>27-29</sup> Ou seja, a terapia deve ser iniciada assim que houver desaceleração do crescimento e interrompida quando a altura final (AF) é atingida ou o efeito da terapia não é mais significativo.

Alguns estudos relatam benefício adicional na altura final com uso de oxandrolona, esteróide anabolizante, em associação com HC. Ela promoveria um crescimento mais acelerado, principalmente nos anos iniciais de terapia, fazendo com que a altura projetada seja rapidamente atingida. Isso permitiria encurtar o período de terapia com HC e iniciar



precocemente a reposição estrogênica.<sup>13,30</sup> Porém, em virtude dos efeitos colaterais e da ausência de mais estudos comprobatórios, tal associação não é rotineiramente realizada em nosso meio.

A deficiência estrogênica crônica, decorrente da disgenesia gonadal, torna a reposição hormonal feminina uma questão chave no tratamento da ST. A reposição deve ser iniciada sempre em doses baixas, com aumento lentamente progressivo para simular o desenvolvimento puberal fisiológico, a partir da idade cronológica de 12 anos.<sup>31,32</sup> Dessa forma, as pacientes apresentam desenvolvimento dos caracteres sexuais secundárias na faixa etária adequada, e os danos psicológicos decorrentes do infantilismo sexual são evitados.

Tendo em vista a alta prevalência e importante impacto social da ST, faz-se importante alertar os médicos pediatras sobre a síndrome para diagnóstico cada vez mais precoce. Devido às freqüentes comorbidades associadas à síndrome, idealizou-se este estudo com o objetivo de propor uma ficha padrão de atendimento para supervisão geral da saúde das pacientes portadoras de ST.

No Brasil são poucos os estudos que avaliam a altura final das pacientes com ST e o benefício da terapia com hormônio de crescimento. Assim, para ratificar o benefício dessa terapia de elevado custo, avaliaram-se os resultados da promoção do crescimento linear e altura final das pacientes acompanhadas pelo Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Avaliar o resultado do tratamento com hormônio de crescimento na velocidade de crescimento e altura final de pacientes com síndrome de Turner acompanhadas pelo Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (SEP-HIJG).

### **2.2 Objetivo Específico**

- Identificar o motivo da primeira consulta no SEP-HIJG e a idade cronológica do diagnóstico de ST.
- Verificar a frequência dos diferentes cariótipos determinantes de ST.
- Comparar a AF das pacientes com a sua altura final prevista segundo Bayley & Pinneau, altura alvo e com a altura final espontânea na ST citada na literatura.
- Verificar a prevalência de puberdade espontânea nas pacientes acompanhadas pelo SEP – HIJG.
- Verificar a prevalência de malformações e doenças associadas a ST.
- Propor uma ficha padrão de atendimento para as pacientes com ST seguidas pelo SEP-HIJG.

### **3. MÉTODO**

#### **3.1 Delineamento**

Estudo retrospectivo, longitudinal e descritivo.

Delineado segundo as diretrizes e normas de regulamentação em pesquisas envolvendo seres humanos, impostas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Joana de Gusmão (CEP-HIJG), dispensando o uso de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) conforme solicitado à inscrição. Projeto aprovado pelo CEP-HIJG e registrado sob o número 034/2010 (apêndice 1).

#### **3.2 População de estudo**

A população de estudo foi composta pelas pacientes com diagnóstico citogenético de Síndrome de Turner acompanhadas pelo serviço de endocrinologia pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (SEP-HIJG), em Florianópolis, no período de novembro de 1991 até dezembro de 2010. A identificação dessas pacientes foi realizada através do livro de registro organizado pela equipe do SEP-HIJG.

##### **3.2.1 Critérios de exclusão**

Foram excluídas do presente estudo três pacientes portadoras da Síndrome de Turner que apresentaram seguimento clínico irregular, uma paciente que foi transferida para outro serviço de referência e uma paciente que foi a óbito por causa não relacionada à síndrome.

Foram, então, analisados os prontuários de 42 pacientes diagnosticadas com Síndrome de Turner. Foram incluídas no estudo 37 pacientes, e dessas apenas 15 pacientes finalizaram o tratamento com hormônio de crescimento.

### 3.3 Instrumentos de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora no período de setembro a dezembro de 2010, nos trinta e sete prontuários arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME– HIJG) com base no protocolo previamente elaborado (anexo 1).

#### 3.3.1 Variáveis estudadas

- Motivo da primeira consulta no SEP-HIJG, sendo classificado em: suspeita diagnóstica neonatal ou até três anos de idade, baixa estatura, baixa estatura associada a atraso puberal<sup>33</sup>.
- Cariótipo: foi determinado através da análise de, no mínimo, 20 linfócitos do sangue periférico. Para análise da frequência dos possíveis cariótipos, estes foram distribuídos em quatro grupos: monossomia do cromossomo X (45X0), mosaicismo com presença do cromossomo Y (45X0/46XY), mosaicismo com a presença do isocromossomo X e outras formas de mosaicismo.
- Fator SRY: foi investigada a presença do fator SRY através do método de PCR, sendo as pacientes distribuídas nos grupos: positivo, negativo, aguarda resultado ou exame não realizado. Foi verificada a realização de ooforectomias nos casos positivos.
- Comprimento e peso ao nascimento.
- Idade cronológica (IC) ao diagnóstico.
- Idade óssea (IO) ao diagnóstico: determinada através da radiografia de mãos e punhos com base no atlas Greulich & Pyle *et al.*<sup>34</sup> Foi considerada válida IO próxima ao diagnóstico (intervalo menor que um ano).
- Estatura ao diagnóstico.
- IC ao início do tratamento com hormônio de crescimento (HC).
- Intervalo de tempo entre o diagnóstico e início do tratamento com HC.
- IO ao início do tratamento com HC: determinada através da radiografia de mãos e punhos com base no atlas Greulich & Pyle *et al.*<sup>34</sup> Foi considerada válida IO próxima ao início do tratamento (intervalo menor que um ano).
- Previsão de altura final segundo o método de Bayley & Pinneau calculada próxima ao início do tratamento com HC.<sup>35</sup>
- Previsão da altura alvo.<sup>36</sup>

- Altura final das pacientes que terminaram o tratamento com HC.
- Índice de massa corpórea (IMC) <sup>37</sup> ou índice de Quetelet ao início do tratamento com HC.
- IMC ao final do tratamento.
- Velocidade de crescimento (cm/ano) durante a terapia com hormônio de crescimento nas pacientes que atingiram altura final: calculada através da verificação de estatura registrada nas consultas trimestrais de seguimento. Foram consideradas as VC ao 1º, 2º, 3º, 4º e 5º ano.
- Tempo médio de uso de HC pelas pacientes que finalizaram o tratamento.
- Razão pela qual a terapia com HC foi suspensa.
- IC ao final do tratamento.
- Puberdade espontânea: considerada quando houve aparecimento do broto mamário (M2) até 12 anos. <sup>33</sup>
- Puberdade induzida.
- IC ao início da indução puberal.
- Aspecto das gônadas: avaliado através da ultrassonografia pélvica.
- Malformações cardíacas: diagnosticadas através de ecocardiograma.
- Malformações renais: diagnosticadas através de ultrassonografia de vias urinárias e rins.
- Alterações auditivas: diagnosticadas através de audiometria e avaliação otorrinolaringológica.
- Hipotireoidismo.
- Doença celíaca.

### 3.4 Análise dos dados

Os dados coletados foram armazenados com auxílio do programa Microsoft Excel 2007<sup>®</sup>, analisados através desse e do programa Statistica<sup>®</sup> e apresentados em número e percentual. Os procedimentos de estatística descritiva utilizados foram medidas de tendência central (média, mediana), medidas de dispersão (desvio padrão, erro padrão) e testes estatísticos para verificar significância. Considerou-se como nível de significância estatística  $\alpha = 0,05$ . Foi utilizado o teste t de *student* para comparação de grupos e o teste de qui-quadrado para verificar associações.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Motivo da primeira consulta no serviço de endocrinologia pediátrica do HIJG

Na população estudada cinco pacientes foram encaminhadas após suspeita diagnóstica neonatal ou até três anos de idade pela presença de estigmas turnerianos, trinta por baixa estatura na infância e duas por baixa estatura associada a atraso puberal.

### 4.2 Citogenética

Tabela 1 – Frequência dos cariótipos nas pacientes com ST acompanhadas pelo SEP-HIJG.

<b>Categoria</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Monossomia do cromossomo X	15	40,54
Mosaicismo com presença do Y	1	2,70
Mosaicismo com isocromossomo X	7	18,92
Outros mosaicismos	14	37,84
Total	37	100,00

n = número de casos

Tabela 2 – Frequência da presença do fator SRY nas pacientes com ST acompanhadas pelo SEP-HIJG.

<b>Categoria</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Negativo	16	43,24
Positivo	6	16,22
Aguarda resultado	1	2,70
Exame não realizado	14	37,84
Total	37	100,00

n = número de casos

Das seis paciente com SRY positivo, cinco pacientes foram submetidas à ooforectomia profilática e uma foi recentemente encaminhada para cirurgia. Nenhuma delas apresentou alterações ao exame anatomopatológico.

### 4.3 Medidas antropométricas ao nascimento

Tabela 3 – Medidas relacionadas à estatura e peso ao nascimento das pacientes com ST acompanhadas pelo SEP-HIJG.

Variáveis	n	Média	Mediana	IC 95%	Mín	Máx	DP
Estatura ao nascimento	26*	46,71	47	[45,56-47,86]	40	51	2,84
Peso ao nascimento	32†	2738	2800	[2,48-2,99]	600	4000	0,70

n = número de casos IC 95% = intervalo de confiança de 95%

Mín = mínimo Máx = máximo DP = desvio padrão

\* Onze pacientes foram excluídas por ausência de dados em seus prontuários.

† Cinco pacientes foram excluídas por ausência de dados em seus prontuários.

### 4.4 Idade cronológica e óssea ao diagnóstico, início e ao final do tratamento

Tabela 4 – Idade cronológica e idade óssea ao diagnóstico e ao início do tratamento com hormônio de crescimento nas pacientes do SEP-HIJG.

Variável	n	Média	IC 95%	Mín	Máx	DP
IC ao diagnóstico	37	8,62	[7,25-9,99]	0,00	14,75	4,12
IO ao diagnóstico	28*	8,26	[7,23-9,29]	1,25	12,50	2,66
IC ao início tto	34†	9,48	[8,32-10,63]	2,08	14,08	3,32
IO ao início tto	29‡	8,28	[7,25-9,32]	1,25	12,67	2,72

n = número de casos IC 95% = intervalo de confiança de 95% Mín = mínimo

Máx = máximo DP = desvio padrão tto = tratamento com hormônio de crescimento

IC = idade cronológica IO = idade óssea

\* Cinco pacientes foram excluídas por inviabilidade de cálculo IO devido à idade precoce e outras quatro por não constar em seus prontuários a IO próxima ao diagnóstico.

† Três pacientes não realizaram tratamento com hormônio de crescimento.

‡ Quatro pacientes não possuem IO ao início do tratamento registrada em razão de idade precoce, uma por não apresentar IO próxima ao início do tratamento e três pacientes não realizaram tratamento com hormônio de crescimento.

Houve um intervalo de tempo médio entre o diagnóstico e início da terapia de 0,86 ano.

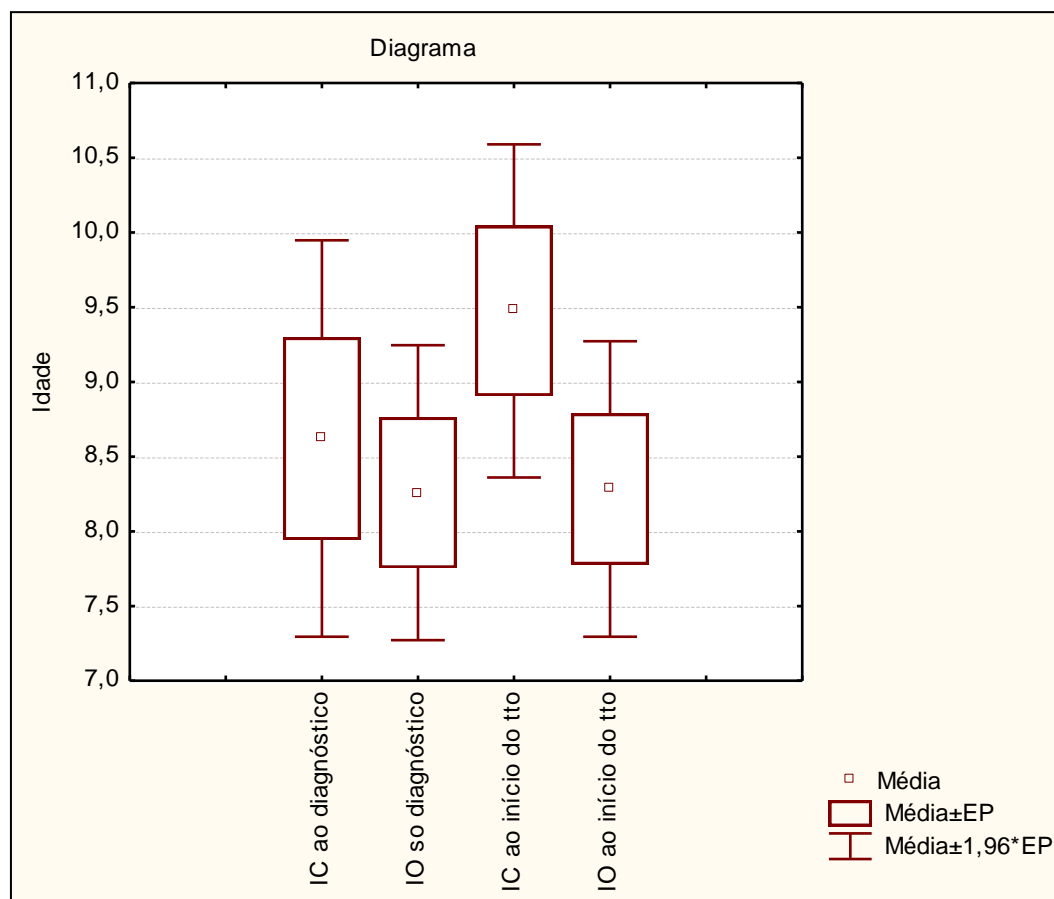


Figura 1 – Média de idade cronológica e idade óssea ao diagnóstico das pacientes acompanhadas pelo SEP-HIJG e média de idade cronológica e idade óssea ao início do tratamento com hormônio de crescimento no SEP-HIJG.

EP = erro padrão

IC = idade cronológica

IO = idade óssea

HC = hormônio de crescimento

tto = tratamento com hormônio de crescimento

As pacientes com cariótipo 45X0 foram diagnosticadas, em média, aos 7,27 anos e as pacientes portadoras de mosaicismos foram diagnosticadas, em média, aos 9,57 anos.



Tabela 5 – Idade cronológica e idade óssea ao diagnóstico, início e fim do tratamento com hormônio de crescimento (HC) nas 15 pacientes do SEP-HIGJ que finalizaram a terapia com HC.

Variável	n	Média	IC 95%	Mín	Máx	DP
IC ao diagnóstico	15	8,98	[6,77-11,18]	0,00	13,83	3,98
IO ao diagnóstico	12*	8,41	[6,92-9,90]	5,00	12,50	2,35
IC ao início tto	15	10,11	[8,63-11,58]	5,00	14,08	2,66
IO ao início do tto	13†	8,03	[6,44-9,62]	3,50	12,50	2,63
IC ao final do tto	15	14,97	[14,36-15,57]	13,25	17,17	1,09

n = número de casos

IC 95% = intervalo de confiança de 95%

Mín = mínimo

Máx = máximo

DP = desvio padrão

IC = idade cronológica

IO = idade óssea

tto = tratamento com hormônio de crescimento

\* Três pacientes foram excluídas por não apresentarem IO próxima ao diagnóstico em seu prontuário.

† Duas pacientes foram excluídas por não apresentarem IO próxima ao início do tratamento em seu prontuário.

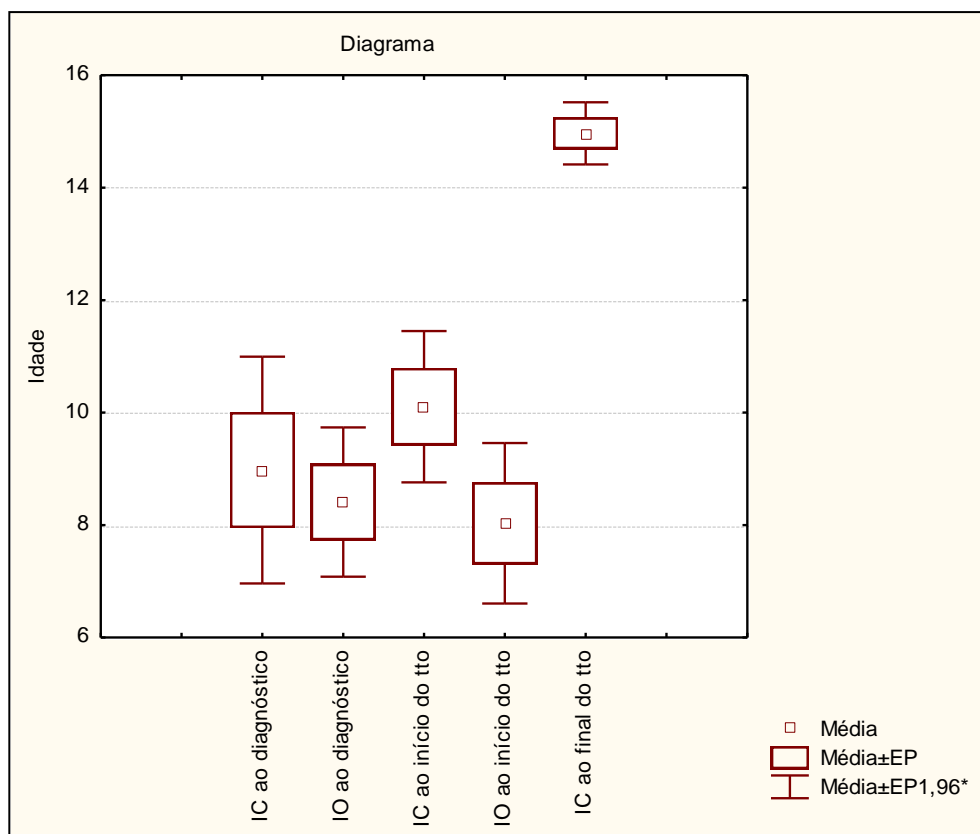


Figura 2 – Média de idade cronológica e óssea ao diagnóstico, início e fim do tratamento com hormônio de crescimento (HC) das 15 pacientes que finalizaram a terapia com HC no SEP-HIJG.

EP = erro padrão

IC = idade cronológica

IO = idade óssea

HC = hormônio de crescimento

tto = tratamento com hormônio de crescimento

O tempo médio de uso de HC foi 4, 86 anos. A terapia foi suspensa por IO > 14 em 11 pacientes (73,33%), por VC < 3 cm associada à IO  $\geq$  13 anos e 6 meses em duas pacientes (13,33%) e por uso irregular da medicação próximo ao fim do tratamento em duas pacientes (13,33%).

#### 4.5 Velocidade de crescimento

Tabela 6 – Velocidade de crescimento no 1º, 2º, 3º, 4º e 5º ano de terapia com hormônio de crescimento (HC) nas 15 pacientes do SEP-HIJG que finalizaram a terapia com HC.

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>Média</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Mín</b>	<b>Máx</b>	<b>DP</b>
VC 1º ano	15	7,3	[6,34-8,27]	4,28	10,5	1,75
VC 2º ano	14	6,23	[5,67-6,78]	4,71	8,2	0,96
VC 3º ano	13	5,44	[4,77-6,12]	4	7,9	1,11
VC 4º ano	12	4,41	[3,3-5,52]	2,55	7,4	1,75
VC 5º ano	6	4,77	[3,5-6,04]	3,6	6,9	1,21

n = número de casos

IC 95% = intervalo de confiança de 95%

Mín = mínimo

Máx = máximo

DP = desvio padrão

VC = velocidade de crescimento

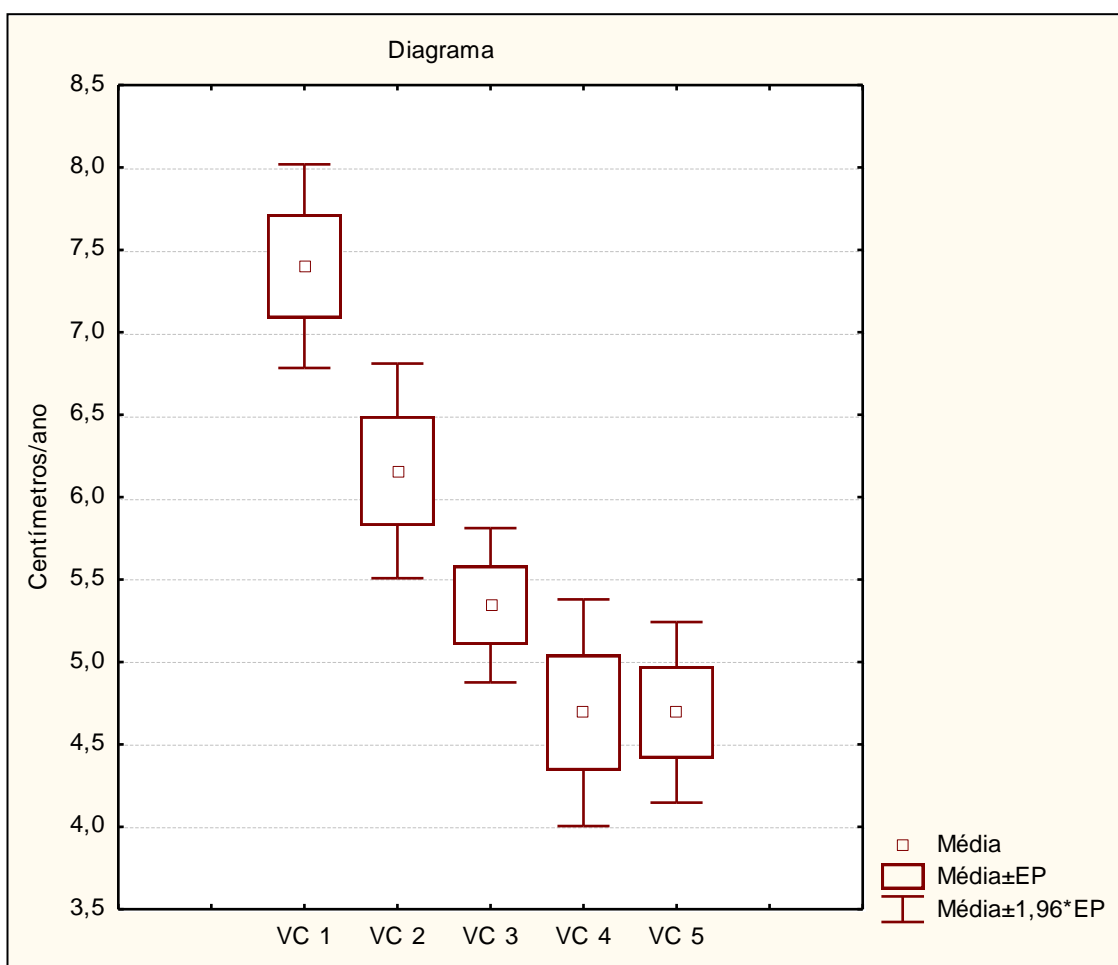


Figura 3 - Velocidade de crescimento no 1º, 2º, 3º, 4º e 5º ano de terapia com hormônio de crescimento (HC) nas 15 pacientes que finalizaram a terapia com HC no SEP-HIJG.

EP = erro padrão

VC = velocidade de crescimento (cm/ano)

#### 4.6 Estatura

A média da estatura ao diagnóstico foi de 110,1 cm, variando de 48 a 143,5cm, em 36 pacientes. Uma paciente foi excluída por não haver registro da estatura no momento do diagnóstico.

Tabela 7 – Altura final, altura alvo e altura prevista pelo método de Bayley & Pinneau nas 15 pacientes que finalizaram o tratamento com hormônio de crescimento no SEP-HIJG.

Variáveis	n	Média	Mediana	IC 95%	Mín	Máx	DP
Altura final	15	149,33	150	[146,85-151,81]	143,4	160,4	4,48
Altura alvo	14*	156,75	156,5	[152,76-160,74]	143,5	166,5	6,9
Altura prevista Bayley & Pinneau	14†	149,77	149,9	[146,2-153,33]	137,3	157,2	6,17

n = número de casos

IC 95% = intervalo de confiança de 95%

Mín = mínimo

Máx = máximo

DP = desvio padrão

\*No prontuário de uma paciente não constava a altura paterna.

†No prontuário de uma paciente não constava IO.

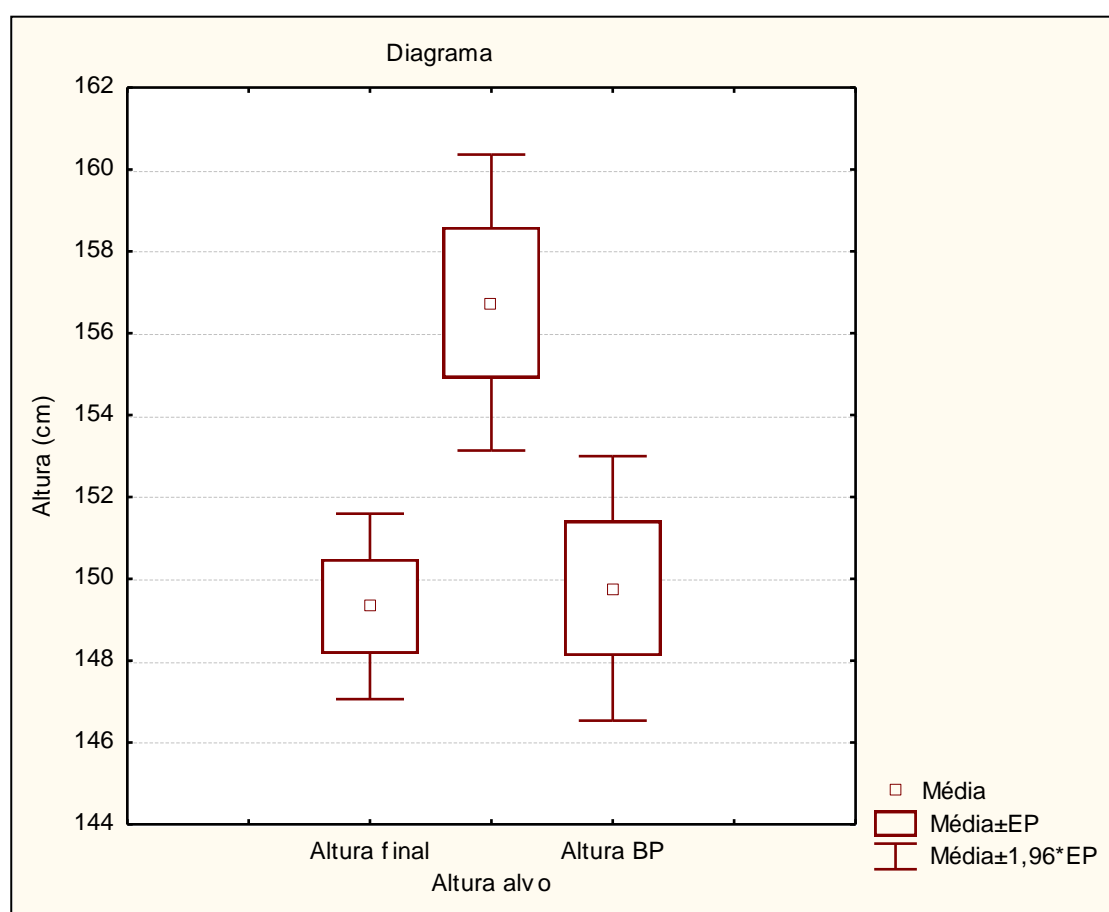


Figura 4 – Altura final, altura alvo prevista e altura prevista pelo método de Bayley & Pinneau nas 15 pacientes que finalizaram o tratamento com hormônio de crescimento no SEP-HIJG.

EP = erro padrão

BP = método de Bayley & Pinneau

Não há diferença significativa entre a altura final e altura prevista por Bayley & Pinneau, segundo teste t de *student* ( $t = -0,22$ ;  $p\text{-valor} = 0,827$ ). A média de perda estatural quando relacionamos a altura final alcançada e a altura alvo prevista foi 7,41cm. Há diferença significativa entre altura final e altura alvo prevista ( $t = 3,46$ ;  $p\text{-valor} 0,0018$ ).

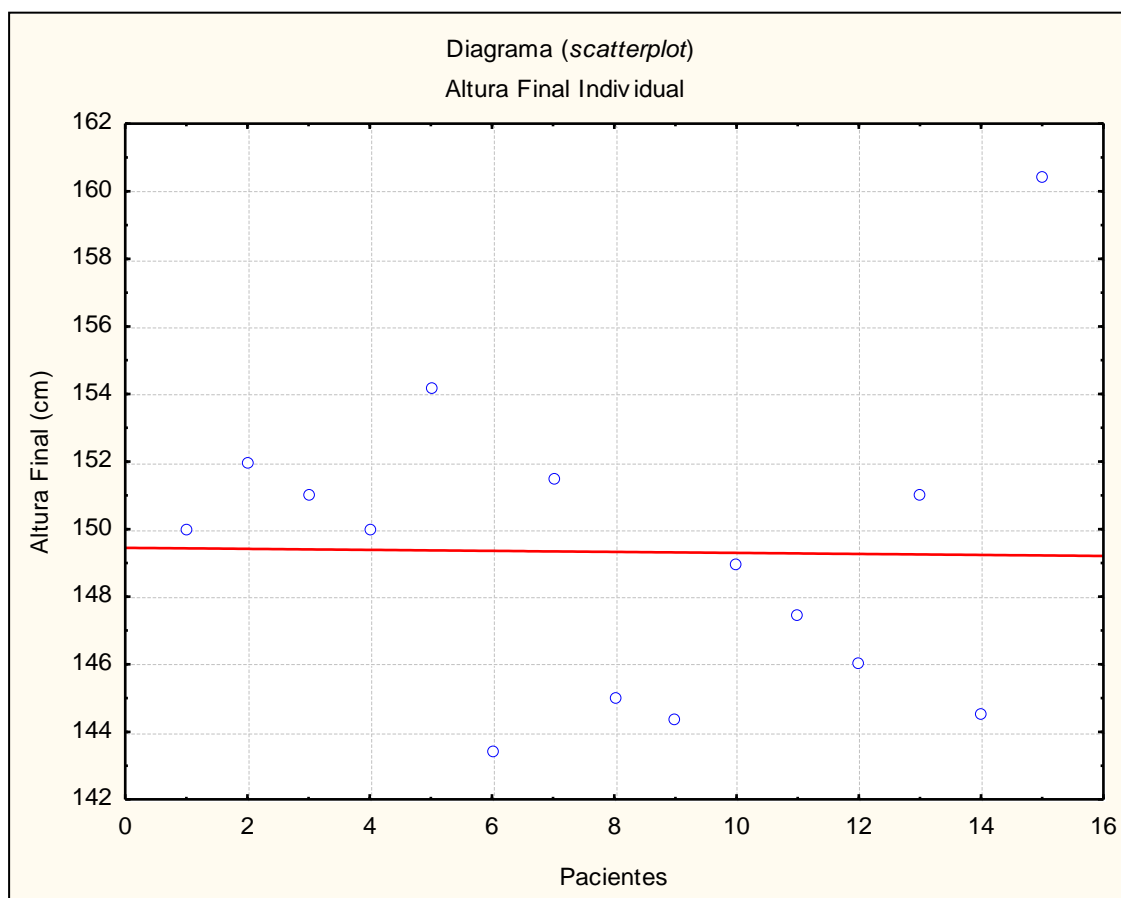


Figura 5 – Média e altura final individual das 15 pacientes acompanhadas pelo SEP-HIJG que terminaram o tratamento com hormônio de crescimento.

A altura final média das pacientes com cariótipo de monossomia do cromossomo X (7 pacientes) foi 147,57 cm, enquanto os mosaicismos agrupados (8 pacientes) atingiram a AF de 150,86 cm. Não houve significância estatística nessa comparação ( $t = 1,479$ ;  $p\text{-valor} = 0,162$ ).

Todas as pacientes foram tratadas com hormônio de crescimento recombinante humano na dose média de 0,15UI/kg/dia via subcutânea aplicado pelos próprios pacientes ou seus familiares.

#### 4.7 Índice de massa corporal ao início e fim do tratamento com HC

Tabela 8 – Índice de massa corporal ao início e ao final do tratamento com hormônio de crescimento nas pacientes que finalizaram este tratamento no SEP-HIJG.

Variáveis	n	Média	Mediana	IC 95%	Mín	Máx	DP
IMC ao início	15	17,3	16,11	[15,51-19,09]	13,32	22,92	3,24
IMC ao final	15	22,09	21,35	[19,78-24,04]	18,27	34,14	4,17

n = número de casos

IC 95% = intervalo de confiança de 95%

Mín = mínimo

Máx = máximo

DP = desvio padrão

IMC = índice de massa corporal

#### 4.8 Desenvolvimento puberal

Tabela 9 – Frequência de desenvolvimento puberal nas pacientes acompanhadas pelo SEP-HIJG.

Categoria	n	%
Puberdade espontânea	9	29,03
Puberdade induzida	22	70,97
Total	31	100

n = número de casos

A média de idade cronológica ao início da terapia com estrogênio foi de 13,2 anos.

Nenhuma das 12 pacientes com monossomia do cromossomo X apresentou puberdade espontânea, enquanto nove das 19 pacientes com mosaicismos apresentaram puberdade espontânea (47,36%). Há associação entre o cariótipo e a frequência de puberdade espontânea, confirmada pelo teste qui-quadrado (qui-quadrado = 8,009; p-valor = 0,0046).

Todas as pacientes que necessitaram de indução puberal foram tratadas com estrogênios conjugados em doses baixas (média 0,15mg/dia), com aumento progressivo até a idade adulta. O progestágeno foi iniciado após a menarca.

Em decorrência da deficiência estrogênica, duas pacientes apresentaram osteoporose e outras duas osteopenia à densitometria óssea.

Das 24 pacientes que realizaram ultrassonografia pélvica, duas apresentaram aspecto normal das gônadas, ambas com cariótipo mosaico; quatro apresentaram hipoplasia; quatro apresentaram atrofia, descrita como ovários em fita; e em 14 pacientes não foi visualizada nenhuma estrutura compatível com as gônadas.

#### 4.9 Malformações

As malformações cardíacas foram verificadas em cinco das 37 pacientes (13,51%). Duas pacientes apresentam coarctação da aorta associada à valva aórtica bicúspide, uma paciente apresentou somente valva aórtica bicúspide, uma paciente apresentou somente coarctação da aorta e uma paciente apresentou insuficiência da valva mitral.

As malformações renais foram encontradas em quatro pacientes (10,81%), sendo dois casos de duplicação pieloureteral, um rim em ferradura e uma dilatação ureteral.

As malformações cardíacas associadas a malformações renais foram encontradas em três pacientes (tabela 10).

Tabela 10 – Frequência das malformações associadas à ST nas pacientes acompanhadas pelo SEP-HIJG.

<b>Categoria</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Cardíacas	2	5,4
Renais	1	2,7
Cardíacas e renais	3	8,1
Ausência de malformações	31	83,8
Total	37	100

n = número de casos

#### 4.10 Alterações auditivas

Foram encontradas alterações auditivas em 6 pacientes (16,22%) das 37 pacientes em estudo.

#### 4.11 Doenças autoimunes

O hipotireoidismo adquirido, após tireoidite de Hashimoto, foi diagnosticado em 13 pacientes (35,14%) e a doença celíaca em duas pacientes (5,41%). Nenhum caso de Diabetes Mellitus tipo 1 foi diagnosticado.

## 5. DISCUSSÃO

A Síndrome de Turner ocorre em 1: 2.000 recém nascidas do sexo feminino. Aproximadamente 98% das pacientes acometidas apresentam déficit na velocidade de crescimento e baixa estatura final. Alterações fenotípicas são freqüentes e há elevada prevalência de insuficiência ovariana. Essas características marcantes na síndrome geram impacto significativo no desenvolvimento comportamental, social e psicológico das pacientes, afetando também suas famílias.

Segundo Sybert e McCauley<sup>20</sup> 20 a 33% dos casos de ST são diagnosticados ainda no período neonatal, 33% durante a infância por investigação de baixa estatura e 33 a 47% são diagnosticados a partir da adolescência, quando a baixa estatura está associada ao atraso puberal. Os resultados do presente estudo diferem da literatura, evidenciando o retardo de crescimento e a baixa estatura como principal motivo da suspeita diagnóstica de ST (81,08%). Foi encontrada baixa frequência de diagnóstico no período neonatal ou até 3 anos de idade (13,51%), indicando a necessidade de maiores esclarecimentos aos pediatras e médicos que realizam ultrassonografia obstétrica, para que estejam atentos às possíveis características clínicas e morfológicas presentes nos casos de ST. A baixa frequência de diagnóstico na adolescência pode indicar a percepção cada vez mais precoce da baixa estatura durante o acompanhamento pediátrico e encaminhamento para avaliação especializada.

O cariótipo é exame obrigatório em todas as pacientes com suspeita diagnóstica. Classicamente, a monossomia do cromossomo X é descrita como a alteração cromossômica mais freqüente. O estudo publicado por Saenger<sup>13</sup> evidencia o 45X0 como cariótipo mais freqüente, correspondendo a 54,6% das 207 pacientes avaliadas. Outros autores questionam a existência do cariótipo 45 X0 puro, por defenderem que esse seria incompatível com a vida.<sup>38,39</sup> O presente estudo encontrou a frequência de apenas 40,54% para a monossomia do X.

Hook e Warburton<sup>6</sup> e Imaizumi e Kuroki<sup>40</sup> relatam que, devido ao aprimoramento da técnica citogenética e maior número de linfócitos analisados, os mosaicismos são identificados mais facilmente, o que leva ao aumento da frequência desse cariótipo no diagnóstico da ST. Segundo Held *et al.*<sup>39</sup> e Alvarez *et al.*<sup>9</sup> os mosaicismos seriam responsáveis por, aproximadamente, 67% dos casos, semelhante ao resultado encontrado no presente estudo: 59,46% de mosaicismos (tabela 1). Portanto, a frequência dos cariótipos em nosso



estudo confirmou a tendência atual da literatura, na qual os mosaicismos são a principal alteração de cromossomo sexual que determina a ST.

Alvarez *et al.*<sup>9</sup> e Saenger<sup>13</sup> relatam a frequência de 17 e 16,6%, respectivamente, para o mosaicismo com presença do isocromossomo X, e para o mosaicismo com presença do cromossomo Y de 4 e 4,9%, respectivamente. Resultados semelhantes aos encontrados nesse estudo, no qual o isocromossomo X esteve presente em 18,92%, enquanto o cromossomo Y em 2,7% (tabela 1).

A presença do cromossomo Y ou de material proveniente desse, principalmente o fator SRY (*sex determining region Y*), aumenta o risco para gonadoblastomas,<sup>13,23</sup> justificando a pesquisa do fator SRY através de métodos de PCR, mais efetivos que a análise citogenética. Tradicionalmente, recomenda-se a realização de PCR apenas nas pacientes com sinais de virilização, cariótipo XO ou com presença de cromossomo marcador de material do Y não identificado ao cariótipo.<sup>22</sup> Porém, pela atual facilidade de acesso à pesquisa do SRY e importância da detecção precoce de casos positivos, os exames são realizados num grupo maior de pacientes com síndrome de Turner. Alvarez *et al.*<sup>41</sup> relatam presença de material do cromossomo Y em aproximadamente 8% dos casos. A prevalência de positividade do fator SRY no presente estudo foi elevada, comparada a esse relato, correspondendo a 16,6% (tabela 2). Contudo, Gravholt *et al.*<sup>23</sup> relatam 12,2% (IC 95% em 6,9-19,7%) e, assim, a prevalência encontrada no presente estudo estaria dentro dos limites esperados. Das 14 pacientes do Serviço de endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (SEP-HIJG) que não realizaram o exame, apenas sete apresentavam real indicação para pesquisa de fator SRY. Essas serão chamadas para realização do exame.

O risco de desenvolvimento de gonadoblastoma nas pacientes com presença de material do cromossomo Y varia de acordo com a literatura, Gravholt *et al.*<sup>23</sup> citam 7 a 10%, enquanto outros o estimam em até 30%.<sup>42,43</sup> Esse risco justifica a realização de ooforectomia profilática.<sup>22</sup> Todas as pacientes acompanhadas pelo SEP-HIJG que apresentaram fator SRY positivo, foram encaminhadas para a cirurgia. Nenhuma apresentou alterações no anatomopatológico.

A baixa estatura das pacientes com ST é decorrente da alteração do crescimento em diferentes etapas da vida, inclusive no período intrauterino.<sup>7</sup> As pacientes avaliadas no estudo tiveram perdas antropométricas ao nascimento estimadas em 2,4cm e 460g, semelhantes às descritas por Lippe<sup>3</sup> e Ranke *et al.*<sup>7</sup>. Quando calculado o escore Z para o comprimento e peso ao nascimento, encontramos respectivamente -1,3 e -1,23 (ambos entre p5 a p15) segundo os

gráficos comprimento-idade e peso-idade da OMS<sup>44</sup>, que considera o percentil 50 ao nascimento 49,1 cm e 3.200 gramas.

Carvalho *et al.*<sup>45</sup> relatam que, das 138 pacientes com ST e idade inferior a 18 anos, atendidas pelo Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo, na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 10,1% foram diagnosticadas até 1 ano de idade, 48,6% entre 1 e 12 anos e 41,3% após os 12 anos. A média de idade cronológica (IC) ao diagnóstico foi de  $12,01 \pm 7,6$  anos. Estudos europeus evidenciam a média de IC ao diagnóstico de 7,7 anos na Suécia<sup>46</sup> e 6,6 anos na Bélgica<sup>47</sup>. O presente estudo aproxima-se dos padrões europeus, com IC média ao diagnóstico de 8,62 anos (tabela 4). Essa menor IC média indica diagnóstico mais precoce nas pacientes acompanhadas pelo SEP-HIJG, quando comparada a estudos prévios realizados no país.<sup>45</sup>

Ao se relacionar o cariótipo e IC no momento do diagnóstico, observou-se que as pacientes com monossomia do cromossomo X tiveram diagnóstico mais precoce, em média, 2,3 anos. Essa diferença de idade ao diagnóstico poderia ser explicada pela maior frequência de características fenotípicas da ST nesse cariótipo,<sup>3,48</sup> embora Jamil Neto *et al.*<sup>49</sup> alertem para a falta de correlação cariótipo-fenótipo.

Separadas as pacientes em dois grupos, sendo o primeiro composto por pacientes que finalizaram o tratamento com hormônio de crescimento, e o segundo por pacientes ainda em tratamento, observa-se que a média de IC ao diagnóstico no primeiro grupo foi 8,98 anos e no segundo foi 8,46 anos, o que pode indicar uma discreta tendência ao diagnóstico cada vez mais precoce. Em relação à IC ao início do tratamento, a diferença entre os grupos torna-se maior, sendo 10,11 e 8,97 anos, respectivamente, o que pode indicar menor intervalo de tempo para acesso ao HC (tabelas 4 e 5), o que demonstra maior facilidade de acesso à medicação no programa da Secretaria de Estado de Saúde de Santa Catarina.

Em relação à diferença entre a IC e idade óssea (IO) ao diagnóstico, a literatura relata atraso da IO de 1,5 a 2 anos, em média.<sup>3,48</sup> No presente estudo, foi observado atraso de 1,2 ano na IO, no início do tratamento.

A média de estatura ao diagnóstico de 110,1 cm em meninas de 8,62 anos (IC média ao diagnóstico), situa-se no percentil 25 do gráfico estatura-idade de Lyon *et al.*<sup>11</sup>, específico para pacientes com síndrome de Turner. E, no gráfico estatura-idade da NCHS<sup>50</sup>, situa-se, aproximadamente, no escore Z -3,7, o que evidencia grande perda estatural presente no momento do diagnóstico e dificulta a adequação da altura final.

No passado suspeitava-se que as pacientes com ST apresentavam algum grau de deficiência de hormônio de crescimento. Porém, os avanços laboratoriais demonstraram que as pacientes com ST apresentam níveis séricos desse hormônio normais. Segundo Laranjeira *et al.*<sup>15</sup> parece existir um mecanismo de resistência à ação do HC nos tecidos periféricos, principalmente nas epífises, o que contribui para a baixa estatura. A partir da síntese do hormônio de crescimento recombinante humano, a terapia com HC em doses supra fisiológicas foi iniciada com segurança em 1985,<sup>26</sup> e tornou-se marco importante no tratamento do mais prevalente estigma turneriano: a baixa estatura.

A dose padrão aceita mundialmente é de 0,15 UI/kg/dia ou 1 UI/kg/semana aplicada via subcutânea, embora muitos estudos proponham doses mais elevadas visando melhorar ainda mais a altura final (AF).<sup>25</sup> A associação do HC com esteróides anabolizantes, como a oxandrolona, gera divergências na literatura, sendo defendida por Nilsson *et al.*<sup>52</sup> e dispensável para Sybert<sup>52</sup>. Segundo Joss *et al.*<sup>53</sup> o uso precoce de androgênios elevaria inicialmente a velocidade de crescimento, mas prejudicaria a altura final ao acelerar a maturação óssea e estimular o fechamento precoce das epífises. Além disso, a resistência insulínica, que é um possível efeito colateral do tratamento com HC, pode ser agravada pela adição de oxandrolona.<sup>21</sup> No SEP-HIJG a conduta é a utilização de HC isolado na dose padrão.

A meta-análise publicada pelo Cochrane<sup>26</sup> relata que o maior aumento na velocidade de crescimento ocorre durante os dois primeiros anos de terapia com HC. O estudo canadense utilizado como referência, mostra ganho de 3 cm na velocidade de crescimento (VC) nos 2 primeiros anos de tratamento, em comparação ao grupo controle, e de 2 cm nos demais anos de tratamento. Semelhante à literatura, foi encontrada, nessa casuística, uma VC mais elevada no primeiro ano de tratamento (7,30 cm/ano) que cai 14,7% (6,23 cm/ano) no segundo ano, e 25,5% no terceiro ano (5,44 cm/ano) (tabela 6 e figura 3). Apesar da diminuição progressiva da VC com o uso prolongado do hormônio, a VC mantém-se acima da observada nas pacientes com ST não tratadas.<sup>26</sup> Assim, a terapia deve ser mantida até idade óssea > 14 anos ou VC < 2 a 2,5cm/ano.<sup>27</sup> As pacientes acompanhadas pelo SEP-HIJG foram tratadas por 4,86 anos, em média, finalizando o tratamento ao alcançar IO>14 (73,33%).

Segundo os estudos de Lyon *et al.*<sup>11</sup>, Naeraa *et al.*<sup>10</sup> e Ranke *et al.*<sup>7</sup>, a perda na altura final das pacientes com ST não tratadas é de 2 cm em relação à população feminina geral. Nesses estudos, encontrou-se como média da AF espontânea 143cm. A AF encontrada nas

pacientes do SEP-HIJG, que finalizaram o tratamento com HC, foi de 149,33cm, o que representa um ganho de 6,33cm.

Estudos brasileiros visando estabelecer a AF espontânea das pacientes com ST foram realizados na UNICAMP por Marini *et al.*<sup>54</sup> e Marini *et al.*<sup>55</sup> observaram AF espontânea nessa síndrome de 141,7 e 144,8cm, respectivamente. Essa importante diferença de AF espontânea entre os estudos brasileiros citados é referida pelos autores como resultado de diferenças metodológicas adotadas. Em relação a esses relatos, o ganho estatural das pacientes do presente estudo é de 8,23 e 4,53cm, respectivamente.

Em ensaio realizado pelo *Canadian Growth Hormone Advisory Committee*<sup>24</sup>, as meninas com ST não tratadas com HC alcançaram a altura final de  $141 \pm 5$  cm, enquanto que as tratadas com HC apresentaram  $148 \pm 6$  cm de AF. O ganho estatural de 7cm (IC 95%, 6,0 a 8,0), teve significância estatística. Considerando a AF espontânea encontrada pelo *Canadian Growth Hormone Advisory Committee*<sup>24</sup> as pacientes do SEP-HIJG tiveram um ganho de 8,33cm. Esse ganho estatural justifica o uso de HC no tratamento da baixa estatura relacionada à ST.

Ao alcançarem altura final de 149,33cm ( $\pm$ DP 4,48), as pacientes situam-se entre o percentil 75 e 90 do gráfico proposto por Lyon *et al.*<sup>11</sup> (anexo 2). No gráfico estatura-idade da NCHS<sup>50</sup>, elas estão logo abaixo do percentil 3, equivalente ao escore Z aproximado -2,2, sendo consideradas portadoras de baixa estatura real. Entretanto, a comparação individual da altura final das pacientes tratadas com a AF da população feminina pelo NCHS<sup>50</sup>, evidencia que seis pacientes encontram-se acima do limite inferior da normalidade (percentil 3 NCHS<sup>50</sup> = 151 cm). Se essa comparação adotar os valores de Marques *et al.*<sup>56</sup>, como referência, todas as pacientes tratadas apresentam AF dentro da faixa de normalidade para mulheres brasileiras (percentil 2,5 = 147,3).<sup>56</sup>

No presente estudo, as pacientes com monossomia do cromossomo X apresentaram AF em média 3,39 cm menor que as portadoras de mosaicismos. Não há significância estatística nessa comparação ( $t = 1,479$ ;  $p\text{-valor} = 0,162$ ). Assim, não há diferença significativa entre os diversos cariótipos e a altura final, de acordo com o descrito por Ranke *et al.*<sup>7</sup>, Gravholt<sup>21</sup>, Gravholt *et al.*<sup>57</sup> e Naeraa *et al.*<sup>10</sup>

O método de Bayley & Pinneau utiliza a estatura da criança, IO e sua relação com a IC (atrasada, adequada ou adiantada) para estimar a altura final através de cálculos estatísticos. Em geral, é um bom método para estimar a altura final em crianças com IO  $\geq 6$  anos, porém em situações em que há alterações no crescimento pode ser menos preciso. No presente

estudo a AF média foi 0,44 cm abaixo da AF média prevista segundo o método de Bayley & Pinneau. Não houve diferença estatisticamente significativa ( $t = -0,22$ ;  $p\text{-valor} = 0,827$ ) entre essas medidas, indicando que o método de Bayley & Pinneau foi confiável na previsão da AF das pacientes com ST acompanhadas pelo SEP-HIIG.

Segundo Wasniewska *et al.*<sup>28</sup>, após 5 anos de terapia com HC, a diferença entre a média da AF e a média da altura alvo prevista seria de  $6,9 \pm 5,1$  cm. Semelhante à literatura, o presente estudo encontrou a perda estatural média de 7,71 cm, em relação à altura alvo prevista. Houve diferença significativa entre AF e altura alvo prevista, comprovando que o cálculo da altura alvo não é um método adequado para previsão da AF nas pacientes com ST.

Os resultados apresentados nesse estudo confirmam que o hormônio de crescimento recombinante humano é efetivo para melhorar a velocidade de crescimento e a altura final das pacientes com ST, como descrito por Canadian<sup>24</sup>, van Pareren *et al.*<sup>25</sup> e Cave *et al.*<sup>26</sup>. Segundo Ranke *et al.*<sup>7</sup> a melhor resposta ao tratamento estaria relacionado à IC precoce de início da terapia, dose adequada, tratamento por tempo prolongado e associação de medicamentos,<sup>7</sup> reforçando a importância do diagnóstico precoce para início da terapia com HC.

A ST é uma síndrome com desproporções antropométricas e na composição corporal.<sup>21</sup> Hall e Gilchrist<sup>48</sup> e Gravholt<sup>56</sup> relatam maiores índices de obesidade entre as pacientes com ST comparadas à população feminina geral com mesma idade cronológica. No presente estudo a média do IMC ao início do tratamento foi de  $17,30 \text{ kg/m}^2$  ( $DP = 3,24$ ). Considerando a IC média de 10,10 anos (IC ao início do tratamento), o IMC situa-se entre o percentil 50 e 75 segundo gráfico da NCHS<sup>50</sup>. Nenhuma paciente apresentava obesidade. Ao final do tratamento, a média do IMC foi de  $22,09 \text{ kg/m}^2$  ( $DP = 4,17$ ) e da IC 14,97 anos, situando o IMC médio próximo ao percentil 75 (p75) do gráfico IMC-idade da NCHS<sup>50</sup>. Assim, a média de IMC das pacientes encontra-se dentro da normalidade. Se avaliadas individualmente, apenas uma paciente apresentou obesidade ( $>p97$ ) ao final do tratamento (IMC 34,15 aos 15,83 anos), equivalente a 6,7% da casuística. Segundo dados do Ministério da Saúde 2002/2003, 2,3% das crianças e adolescentes brasileiros estão obesos. Comparados esses dados, houve maior frequência de obesidade entre as pacientes com ST. Além da obesidade, o acúmulo de tecido adiposo e a distribuição andróide desse tecido podem ser marcantes nas pacientes com síndrome de Turner, e a terapia de reposição estrogênica parece melhorar esses aspectos da síndrome.<sup>21</sup>

A insuficiência ovariana, segundo Carr *et al.*,<sup>58</sup> é decorrente da acelerada apoptose de células germinativas na vida intrauterina a partir da 18ª semana. A evolução clássica ocorre

com a presença de altos níveis de hormônio estimulante folicular (FSH) e hormônio luteinizante (LH), nos primeiros anos de vida; normalização dos níveis na infância e novo pico, durante a faixa etária onde deveria ocorrer a puberdade, o que caracteriza o hipogonadismo hipergonadotrófico.<sup>21</sup>

Gravholt<sup>21</sup> relata que até 30% das pacientes com ST apresentam algum grau de desenvolvimento puberal espontâneo, e 2 a 5% apresentarão menarca e ciclos menstruais espontâneos, sendo possível baixo grau de fertilidade. Contudo, em muitos casos, apesar da presença de desenvolvimento puberal, em algum momento haverá insuficiência ovariana prematura e progressiva. Semelhante à literatura, o desenvolvimento puberal espontâneo ocorreu em nove das 31 pacientes (29,03%) que alcançaram a idade de 12 anos. As outras pacientes necessitaram de indução da puberdade.

Atualmente, na ausência de desenvolvimento puberal espontâneo<sup>33</sup>, deve-se iniciar a monoterapia com reposição de estrogênio em baixas doses aos 12 anos e seguir com aumento progressivo, conforme descrito por Gravholt<sup>21</sup> e Rosenfeld *et al.*<sup>32</sup>. Baixas doses de estrogênio estimulam o crescimento longitudinal e aumentam a VC, simulando o estirão puberal. Altas doses desse hormônio inibem o crescimento,<sup>32</sup> por estimular o fechamento das placas ósseas, reduzindo o tempo de crescimento das pacientes. Associado ao tratamento com HC, o aumento gradual dos níveis basais de hormônio sexual, em IC adequada, melhora o pico de massa óssea e evita danos psicológicos, ao permitir um desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, em idade compatível com a da população feminina geral. O início precoce da terapia com HC é relevante para que as pacientes mantenham adequada velocidade de crescimento e alcancem boas medidas antropométricas, aos 12 anos, permitindo início da reposição estrogênica em idade cronológica compatível. O progestágeno deve ser adicionado somente após a menarca.<sup>21</sup>

Nas 22 pacientes desse estudo que não apresentaram puberdade espontânea, o estrogênio em doses crescentes foi iniciado em média aos 13,2 anos. Esse atraso na IC média de início da terapia com estrogênio ocorreu porque as diretrizes anteriores preconizavam o adiamento do início dessa terapia. No SEP-HIJG a dose padrão para início da reposição de estrogênios conjugados é de 0,15 mg/dia, com aumento progressivo até a idade adulta, sendo o progestágeno iniciado após a menarca.

Lippe *et al.*<sup>59</sup> realizaram estudo sobre o desenvolvimento puberal espontâneo em uma série de 141 pacientes com ST e observaram esse desenvolvimento com uma frequência de 21%, sendo 16% em pacientes com mosaicismos, e apenas 5% em pacientes com monossomia

do cromossomo X. Pasquino *et al.*<sup>60</sup> relatam alta incidência de puberdade espontânea em seu grupo de 500 pacientes, nas quais a puberdade espontânea esteve presente em 32% das pacientes mosaico e em 14% das pacientes com monossomia do X. Entre as pacientes do SEP-HIJG, não foi observada puberdade espontânea em nenhuma das 12 pacientes com monossomia do cromossomo X, aos 12 anos completos. Entre os mosaicismos, nove das 19 pacientes (47,36%) apresentaram puberdade espontânea. Esse resultado demonstra que há associação entre o cariótipo e a incidência de puberdade espontânea (qui-quadrado = 8,009; p-valor = 0,0046), como descrito previamente por Pasquino *et al.*<sup>60</sup> e Lippe *et al.*<sup>59</sup>.

As malformações congênicas tem prevalência de 20 a 40% nas pacientes com ST,<sup>21</sup> órgãos como coração e rins são os mais acometidos. Sybert e McCauley<sup>20</sup> relatam prevalência de até 40% para as malformações renais e de 17 a 45% para malformações cardíacas. As malformações renais foram encontradas em quatro pacientes (10,81%), prevalência baixa segundo a literatura, sendo dois casos de duplicação pieloureteral, um rim em ferradura e uma dilatação ureteral. Também diferente da literatura, a prevalência de malformações cardíacas foi de apenas 13,51%.

Gravholt<sup>21</sup> relata que a valva aórtica bicúspide acomete 13 a 34% das pacientes com ST e apenas 1 a 2% da população geral.<sup>21</sup> A coarctação da aorta estaria presente em 4 a 14% das pacientes com ST.<sup>21</sup> Nas pacientes do SEP-HIJG, a prevalência de valva aórtica bicúspide (8,1%) difere da literatura, sendo considerada baixa, enquanto a prevalência de coarctação da aorta (8,1%) é semelhante à relatada por Gravholt<sup>21</sup>.

Segundo Gravholt<sup>21</sup>, as pacientes com ST apresentam maior risco relativo (RR) para arteriosclerose RR 2,1 (1,2-3,3) e para hipertensão arterial sistêmica (HAS) RR 2,9 (1,2-6,0). Das 37 pacientes, apenas uma apresentou relato de HAS, diagnosticada nos primeiros meses de vida e associada à malformação cardíaca e renal. Faz-se importante salientar que as doenças cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade nas pacientes com ST.<sup>20,21</sup>

A otite média recorrente devida à anatomia anormal da base do crânio e a perda auditiva condutiva ou neurossensorial são muito prevalentes nas pacientes com ST, podendo estar presentes em até 90% das pacientes.<sup>13</sup> No presente estudo, foram encontradas alterações auditivas em seis das 37 pacientes (16,22%). Essa baixa frequência pode ser explicada pela ausência de exames otorrinolaringológicos complementares no seguimento da maioria das pacientes do SEP-HIJG.

As pacientes com ST apresentam maior risco para doenças autoimunes, como alterações tireoidianas, Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1) e doença celíaca, se comparadas à população geral. Gravholt<sup>21</sup> relata RR 16,6 (3,4- 48,5) para as tireoidites e RR 5,8 (1,2-16,9) para o hipotireoidismo, sendo a prevalência do hipotireoidismo próxima a 30% entre as pacientes com ST, na idade adulta. Semelhante à literatura, foi encontrada prevalência de 35,14% de hipotireoidismo, na população aqui estudada. No presente relato, não foi registrado nenhum caso de DM 1, apesar do RR de 11,6 (5,3-22), relatado por Gravholt<sup>21</sup>. A doença celíaca, que acomete até 1% da população geral em idade adulta segundo *guideline*<sup>61</sup> da Sociedade Britânica de Gastroenterologia, parece apresentar prevalência mais elevada nas pacientes com ST, sendo relatada frequência de 6,4% por Bonamico *et al.*<sup>62</sup>. Semelhante à literatura, no presente estudo a doença celíaca foi diagnosticada em 5,41% das pacientes.

Gravholt<sup>21</sup> relata também RR 10,1 (2,2-30,9) para osteoporose nas pacientes com ST, devido à deficiência estrogênica. No presente estudo, devido às dificuldades em realizar a densitometria óssea (DO) em crianças e adolescentes, poucas pacientes realizaram esse rastreamento para as alterações na massa óssea. Entre as poucas com resultado de DO, duas pacientes apresentaram osteoporose (5,4%) e outras duas osteopenia (5,4%), o que é concordante com o alto risco citado pela literatura.

Em virtude das alterações presentes no quadro clínico da ST, faz-se necessário ressaltar, mais uma vez, a importância do diagnóstico precoce da síndrome. Visto que, a partir do diagnóstico, inicia-se um seguimento clínico especializado, no qual o início precoce do tratamento para a baixa estatura, bem como o rastreamento de malformações e doenças associadas são primordiais.

O resultado efetivo do tratamento da baixa estatura com HC permite que as pacientes alcancem AF próxima à normal para a população feminina, o que juntamente com a reposição de estrogênio, em idade cronológica adequada, evita maiores danos psicológicos e melhora as relações interpessoais das pacientes com ST.

O acompanhamento interdisciplinar na ST, incluindo psicólogos, geneticistas, cardiologistas e endocrinologistas, é essencial. Sugere-se a partir desse estudo, uma ficha padrão de atendimento às pacientes com ST (anexos 3 e 4), para que o rastreamento inicial e o seguimento a cada consulta sejam realizados de modo uniforme e completo.

Todo o suporte clínico e psicológico oferecido durante a infância e adolescência para as pacientes com ST, deve ser mantido durante a vida adulta, uma vez que, a reposição de estrogênio, a infertilidade e as doenças crônicas são uma constante na vida dessas pacientes.



O SEP-HIJG e o grupo de endocrinologia clínica do Hospital Governador Celso Ramos iniciaram uma parceria, justamente para que as pacientes possam ser encaminhadas a especialistas, capacitados no seguimento clínico da ST, também na idade adulta.

## 6. CONCLUSÃO

A análise do presente estudo permite as seguintes conclusões:

1. A terapia com hormônio de crescimento é eficaz no tratamento da baixa estatura presente nas pacientes com síndrome de Turner. A média da altura final é 149,33cm.
2. O principal motivo para suspeita diagnóstica de síndrome de Turner é a desaceleração da VC e a baixa estatura. A idade cronológica média ao diagnóstico foi de 8,62 anos.
3. O mosaicismo é o cariótipo mais prevalente na população estudada.
4. Não há associação entre o cariótipo e a altura final das pacientes com ST.
5. O método de Bayley & Pinneau é um método confiável para previsão da altura final nas pacientes com síndrome de Turner.
6. A altura alvo prevista segundo altura dos pais não é um método adequado para estimar a altura final das pacientes com ST.
7. As pacientes com ST tratadas com HC apresentam ganho estatural de 6,33cm, em média. Seis pacientes tratadas com HC no SEP-HIJG apresentam altura final normal.
8. A frequência de puberdade espontânea nas pacientes com ST é de 29,03% e está associada ao cariótipo mosaico.
9. A prevalência de malformações cardíacas e renais na população estudada é baixa. O hipotireoidismo é a comorbidade mais prevalente associada à síndrome de Turner.

## REFERÊNCIAS

1. Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almei- da JC, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*. 1959;1:711-3.
2. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Ver*. 2002;23:120-40.
3. Lippe BM. Turner syndrome. In: Sperling MA,ed. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. 387-422.
4. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*. 1938;23:566-74.
5. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Hum Genet*. 1991;87:81-83.
6. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet*. 1983;64:24-27.
7. Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 1983;141:81-88.
8. Low LC, Sham C, Kwan E, et al. Spontaneous growth in Chinese patients with Turner's syndrome and influence of karyotype. *Acta Paediatr*. 1997; 86:18-21.
9. Alvarez JV, Toral JF, Garcia EC, et al. El síndrome de Turner: correlaciones clínicas, citogenéticas y moleculares. *Rev Esp Pediatr*. 1996; 52:503-510.
10. Naeraa RW, Eiken M, Legarth EK. Spontaneous growth, final height and prediction of final height in Turner syndrome. In: Ranke MB, Roselfeld RG. *Turner syndrome: growth promoting therapies*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1991. p.113-6.
11. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 1985;60:932-935.
12. Ranke MB. Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1999;141:216.
13. Sanger P. Turner syndrome. In: Sperling MA,ed. *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008. 610-661.

14. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997; 16:54-63.
15. Laranjeira C, Cardoso H, Borges T. Síndrome de Turner. *Acta Pediatr Port.* 2010;41(1):38-43.
16. Brook CG, Múrset G, Zachmann M. et al. Growth in children with 45,XO Turner's syndrome. *Arch Dis Child.* 1974; 49:789-95, 1974.
17. Weiss L. Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome. *J Med Genet.* 1971; 8:540.
18. Sybert VP. Turner syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of genetic syndromes.* New York: Wiley-Liss; 2001. p. 459-84.
19. Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, et al. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics.* 1988;82: 852-6.
20. Sybert VP e McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351:1227-1238.
21. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151:657–687.
22. Bianco B, Lipay MVN, Guedes AD, Oliveira KC, Verreshi ITN. Da cromatina sexual de Decourt ao PCR em tempo real: citogenética e expressão gênica no estudo da síndrome de Turner. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54/4.
23. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3199-202.
24. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3360–3366.
25. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, Vulsma T, Stokvis-Brantsma WH, Rouwe CW, Reeser HM, Gerver WJ, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop SL. Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1119–1125.
26. Cave CB, Bryant J, Milne R. Recombinant growth hormone in children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database.* 2003. Syst Rev: CD003887.

27. Guedes AD, Verreschi IT; Grupo de Discussão em Síndrome de Turner. Síndrome de Turner: diagnóstico e tratamento. Projeto diretrizes 2006. São Paulo: Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina; 2006.
28. Wasniewska M, De Luca F, Bergamaschi R, et al. Early treatment with GH alone in Turner syndrome: prepubertal catch-up growth and waning effect. *Eur J Endocrinol.* 2004;151: 567–572.
29. Cacciari E, Mazzanti L; Italian Study Group for Turner Syndrome. Final height of patients with Turner's syndrome treated with GH: indications for GH therapy alone at high doses and late estrogen therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 4510–4515.
30. Lenko HL, Soderholm A, Perheentupa J. Turner syndrome: Effect of hormone therapies on height velocity and adult height. *Acta Paediatr Scand.* 1988; 77:699.
31. Rosenfield RL, Perovic N, Devine N, et al. Optimizing estrogen replacement treatment in Turner syndrome. *Pediatrics.* 1998;102:486–488.
32. Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang Jr T, Root AW. Salutory effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:6424–6430.
33. Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 45:13.
34. Greulich WW & Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd edition. Stanford, CA: Stanford University Press; 1995.
35. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle standards. *J Pediatr.* 1952;40:423-41.
36. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's heights at age 2–9 years allowing for height of parents. *Archives of Disease of Childhood.* 1970;45:755–762.
37. Quetelet LAJ. A treatise on man and the development of his faculties. In: Comparative statistics in the 19th century. Edinburgh: William and Robert Chambers; 1842.
38. Fernandez R, Mendez J, Pasaro E. Turner syndrome: a study of chromosomal mosaicism. *Hum Genet.* 1996; 98(1):29-35.
39. Held KR, Kerber S, Kaminsky E, et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet.* 1992; 88:288-94.
40. Imaizumi K, Kuroki Y. Prevalence of Turner syndrome in Japan. In: Hibi I, Takano K, eds. Basic and clinical approach to Turner Syndrome: Proceedings of

the 3rd International Symposium on Turner Syndrome, 1993; Chiba, Japan. Amsterdam: Elsevier Science; 1993. p. 3-6.

41. Alvarez-Nava F, Soto M, Sanchez MA, Fernandez E, Lanes R. Molecular analysis in Turner syndrome. *J Pediatr*. 2003;142:336-40.
42. Manuel M, Katayama PK, Jones HWJ. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 124:293–300.
43. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1987;25:191–218.
44. WHO multicentre growth reference study group. 2006. In: [www.who.int/childgrowth](http://www.who.int/childgrowth).
45. Carvalho AB, Guerra-Junior G, Baptista MT, Marques-de-Faria AP, de Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Turner syndrome: a pediatric diagnosis frequently made by non-pediatricians. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(2):121-125.
46. Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr*. 2000; 137:455–459.
47. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, de Zegher F, Francois I, Du Caju M, Maes M, Heinrichs C; Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 2005; 90:267–268.
48. Hall JG, Gilchrist DM. Síndrome de Turner e suas variantes. *Clin Pediatr Am Norte*. 1990;6:1537-53.
49. Miguel Neto J, Carvalho AB, Lemos-Marini SHV, et al. Frequência de sinais clínicos da síndrome de Turner e correlação genótipo-fenótipo: novas perspectivas trazidas pela experiência de um serviço de referência. Unicamp, SP.
50. Centers for disease control and prevention. 2000 CDC growth charts: United States. In: [www.cdc.gov/growthcharts](http://www.cdc.gov/growthcharts).
51. Nilsson KO, Albertsson WK, Alm J, Aronson S, Gustafsson J, Hagenas L, Hager A, Ivarsson SA, Karlberg J, Kristrom B, Marcus C, Moell C, Ritzen M, Tuvemo T, Wattsgard C, Westgren U, Westphal O, Aman J. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(2):635-40.
52. Sybert VP. Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy. *J Pediatr*. 1984;104:365-9.
53. Joss EE. Anabolic steroids in girls with Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1988; (suppl. 343): 38-42.

54. Marini SHVL, Baptista MTM, Silva POA, Morcillo AM, Maciel-Guerra, AT, Marmo DB, et al. Final height in girls with Turner syndrome. *Pediatr Res.* 1997; 43:297.
55. Marini SHVL, Maciel-Guerra AT, Morcillo AM.. Altura final espontânea de pacientes portadoras da síndrome de Turner [tese de doutorado]. Campinas, SP: 2004.
56. Marques RM, Marcondes E, Berquó E, et al. Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros: altura e peso. São Paulo: Editora Brasileira de Ciências; 1982.
57. Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S, Christiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-insulin-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17-beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2570–2577.
58. Carr DH, Haggard RA, Hart AG. Germ cells in the ovaries of XO female infants. *Am J Clin Pathol.* 1968; 49(4):521-26.
59. Lippe B, Westra SJ, Boechat MI. Ovarian function in Turner syndrome: Recognizing the spectrum. In: Hibi I, Takano K, eds. Basic and clinical approach to Turner Syndrome: Proceedings of the 3rd International Symposium on Turner Syndrome, 1993; Chiba, Japan. Amsterdam: Elsevier Science; 1993. p. 117-122.
60. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1810.
61. Ciclitira PJ, Dewar DH, McLaughlin SD, Sandres DS; British Society of Gastroenterology. The Management of Adults with Coeliac Disease. 2010. In: <http://www.bsg.org.uk/sections/small-bowel-nutrition-articles/bsg-guidance-on-coeliac-disease-2010.html>.
62. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5495-8.
63. Ranke MB, Partsch CJ, Lindberg A, et al. Adult height after GH therapy in 188 Ulrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU follow-up study 2001. *Eur J Endocrin.* 2002; 147:625-33.

## **NORMAS ADOTADAS**

Estudo realizado de acordo com a Normatização para Trabalhos de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina, segundo a resolução aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.



## **ANEXOS**

## ANEXO 1

### FICHA DE COLETA DE DADOS TCC SÍNDROME DE TURNER

REGISTRO: \_\_\_\_\_

( N \_\_\_\_\_ )

**DIAGNÓSTICO**

DATA DE NASCIMENTO:

IC AO DIAGNÓSTICO:

IO AO DIAGNÓSTICO:

CARIÓTIPO

( ) 45X0

( ) 45X0 46XX

( ) 46 XX 46 XY

( ) OUTROS MOSAICISMOS

FATOR SRY

( ) Negativo

( ) Positivo

( ) Aguarda

( ) Não realizado

OOFORECTOMIA

S ( )      N ( )

**TERAPIA**

DATA INÍCIO HC:

DOSE HC:

IC INÍCIO TTO:

IO INÍCIO TTO:

DATA INÍCIO ESTROGÊNIOS:

DOSE ESTROGÊNIOS:

IC INÍCIO ESTROGÊNIOS:

ECOCARDIOGRAMA (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

USG VIAS URINÁRIAS E RINS (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

USG PELVE (OVÁRIO) (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

( ) Normal

( ) Hipoplasia

( ) Atrofia

LABORATÓRIO:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS**

ESTATURA AO NASCIMENTO:

PESO AO NASCIMENTO:

ESTATURA AO DIAGNÓSTICO:

PESO AO DIAGNÓSTICO:

ESTATURA INÍCIO HC:

PESO INÍCIO HC:

ESTATURA PREVISTA BP:

ESTATURA FIM HC:

PESO FIM HC:

ESTATURA FINAL:

ALTURA MATERNA:

ALTURA PATERNA:

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

PUBERDADE ESPONTÂNEA

S ( )      N ( )

HIPERTENSÃO

S ( )      N ( )

DOENÇAS AUTOIMUNES

HIPOTIREOIDISMO S ( ) N ( )

DOENÇA CELÍACA S ( ) N ( )

DM 1 S ( ) N ( )

ALTERAÇÕES OTORRINOLARINGOLÓGICAS:

\_\_\_\_\_

OUTROS:

\_\_\_\_\_

**FICHA DE COLETA DE DADOS TCC SÍNDROME DE TURNER (continuação)**

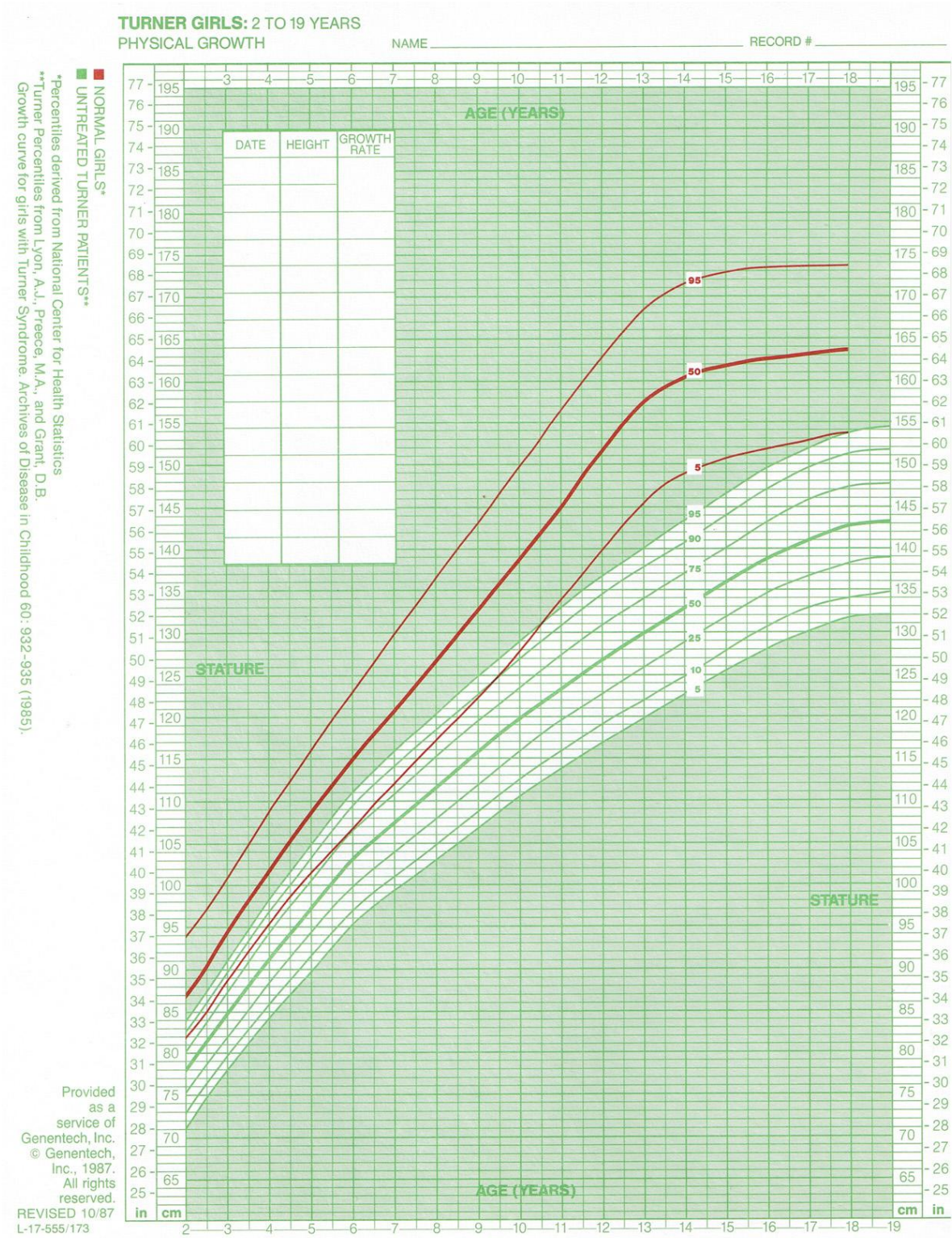
REG:

N:

[illegible]

ANEXO 2

Curva de crescimento para pacientes com síndrome de Turner (Lyon, 1985)



## ANEXO 3

### FICHA DE DADOS SÍNDROME DE TURNER

REGISTRO:

#### DIAGNÓSTICO

DATA DE NASCIMENTO:

DATA DA 1a. CONSULTA SEP:

IC AO DIAGNÓSTICO:

IO AO DIAGNÓSTICO:

CARIÓTIPO

( ) 45X0

( ) 45X0 46XX

( ) 46 XX 46 XY

( ) Outros

FATOR SRY

( ) Negativo

( ) Positivo

OOFORECTOMIA

S ( )      N ( )

#### TERAPIA

DATA INÍCIO HC:

DOSE HC:

IC INÍCIO TTO:

IO INÍCIO TTO:

DATA INÍCIO ESTROGÊNIOS:

DOSE ESTROGÊNIOS:

IC INÍCIO ESTROGÊNIOS:

ECOCARDIOGRAMA (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

( ) Valva aórtica bispúide

( ) Corcção da aorta

( ) Outras

USG VIAS URINÁRIAS (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

( ) Duplicidade pieloureteral

( ) Rim em ferradura

( ) Outros

USG PÉLVICA (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

( ) Normal

( ) Hipoplasia

( ) Atrofia

MASSA ÓSSEA (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

( ) Normal

( ) Osteopenia

( ) Osteoporose

#### ALTERAÇÕES OTORRINOLARINGOLÓGICAS

( ) OTITE MÉDIA

( ) PERDA AUDITIVA CONDUTIVA

( ) PERDA AUDITIVA NEUROSSENSORIAL

#### MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

ESTATURA AO NASCIMENTO:

PESO AO NASCIMENTO:

ESTATURA AO DIAGNÓSTICO:

PESO AO DIAGNÓSTICO:

ESTATURA INÍCIO HC:

PESO INÍCIO HC:

ESTATURA PREVISTA BP:

ESTATURA FIM HC:

PESO FIM HC:

ESTATURA FINAL:

ALTURA MATERNA:

ALTURA PATERNA:

#### CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

---

PUBERDADE ESPONTÂNEA

S ( )      N ( )

HIPERTENSÃO

S ( )      N ( )

DOENÇAS AUTOIMUNES

( ) TIREOIDITE

( ) HIPOTIREOIDISMO

( ) DOENÇA CELÍACA

( ) DIABETES MELLITUS TIPO 1

## ANEXO 4

<b>FICHA DE ATENDIMENTO SÍNDROME DE TURNER</b>												
<b>DATA:</b>	<b>IC</b>	<b>IO</b>	<b>ESTATUR</b>	<b>PESO</b>	<b>VC</b>	<b>PA</b>	<b>TANNE</b>	<b>DOSE H</b>	<b>E2</b>	<b>LAB</b>	<b>OUTROS</b>	

\* Ao diagnóstico: avaliação cardiológica e ecocardiograma, USG de vias urinárias e rins e avaliação otorrinolaringológica. SN, avaliação oftalmológica.

\* TSH, T4 livre/total, glicemia, colesterol total e frações, no mínimo anual.

\* Anticorpo antitransglutaminase IgA e antiendomíio. LH e FSH devem ser solicitados, quando necessário .

## APÊNDICES

## APÊNDICE 1



**Hospital Infantil Joana de Gusmão - Comitê de Ética em Pesquisa**

<b>PARECER Nº 032/2010</b>
----------------------------

<b>NOME DO PROJETO: “Síndrome de Turner: aspectos clínicos e avaliação do tratamento da baixa estatura com hormônio de crescimento”</b>	
<b>PESQUISADOR: Maria Eduarda Dias Brinhosa</b>	
<b>ORIENTADOR: Marilza Leal Nascimento</b>	
<b>INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL: HIJG</b>	
<b>DATA DO PARECER: 05/07/2010</b>	<b>REGISTRO NO CEP: 034/2010</b>
<b>GRUPO E ÁREA TEMÁTICA: III</b>	

<b>DOCUMENTOS SOLICITADOS</b>	<b>SITUAÇÃO</b>
1.FOLHA DE ROSTO	OK
2.PROJETO DE PESQUISA	OK
3.CURRÍCULO DO PESQUISADOR	OK
4.CARTA DE ENCAMINHAMENTO AO CEP	OK
5.TERMO DE COMPROMISSO ÉTICO	OK
6.CONCORDÂNCIA DO SERVIÇO	OK



7.DECLARAÇÃO ASSINADA PELA DIREÇÃO DO HIJG	OK
9. FÓRMULÁRIO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICO FINANCEIRA	Isento
10. DECLARAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO E RELATÓRIO FINAL	OK

OBJETIVOS
<p><b>Geral:</b></p> <p>Descrever as características clínicas da ST.</p> <p>Avaliar o resultado do tratamento com hormônio de crescimento na velocidade de crescimento, previsão de altura final de pacientes com ST acompanhadas pelo Serviço de Endocrinopediatria do HIJG.</p> <p>Compara a altura final das pacientes em relação à altura final espontânea na ST.</p> <p><b>Específicos:</b></p> <p>Identificar o momento (idade cronológica) e motivo do diagnóstico da ST.</p> <p>Comparar a prevalência das doenças e malformações associadas a ST das pacientes em relação à literatura.</p> <p>Alertar médicos, especialmente pediatras, para a importância da investigação diagnóstica quando presentes sinais de alerta para a ST, viabilizando o início precoce do tratamento.</p>

SUMÁRIO DO PROJETO
<p>Será realizado um estudo retrospectivo, descritivo e longitudinal, com pacientes portadoras da ST atendidas no HIJG, que receberam tratamento com hormônio de crescimento e foram acompanhadas no ambulatório de endocrinologia pediátrica do HIJG. Serão coletados dados sócio-demográficos, clínicos, resultados de exames complementares e</p>

referentes ao tratamento com hormônio do crescimento destas pacientes.

### **JUSTIFICATIVA**

A análise da resposta à terapia com hormônio de crescimento das pacientes com ST atendidas no serviço de endocrinologia pediátria do HIJG, permitirá a comparação com os resultados observados na literatura médica, ratificando o benefício desta terapêutica, além de divulgar e alertar a comunidade médica local para o diagnóstico precoce da ST e encaminhamento para o adequado tratamento.

### **METODOLOGIA**

1. DELINEAMENTO – retrospectivo, descritivo
2. CÁLCULO E TAMANHO DA AMOSTRA – de conveniência (estima-se 45 pacientes)
3. PARTICIPANTES DE GRUPOS ESPECIAIS – crianças
4. RECRUTAMENTO – dados coletados em prontuário
5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO / EXCLUSÃO – parcialmente definidos
6. PONDERAÇÃO ENTRE RISCOS – BENEFÍCIOS – não há riscos para as pacientes
7. USO DE PLACEBO OU WASH-OUT – não
8. MONITORAMENTO E SEGURANÇA DOS DADOS – sim
9. AVALIAÇÃO DOS DADOS – não especificados
10. PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE – sim
11. PREOCUPAÇÃO COM OS ASPECTOS ÉTICOS – sim
12. CRONOGRAMA – adequado
13. PROTOCOLO DE PESQUISA – adequado
14. ORÇAMENTO – adequado

<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)</b>
--

<p><b>Comentários:</b> As pesquisadoras solicitam a liberação para coleta do TCLE por tratar-se de um estudo retrospectivo, com coleta de dados em prontuários, sem contato ou risco para os pacientes.</p>
---

<b>PARECER FINAL</b>	<b>APROVADO</b>
----------------------	-----------------

- Informamos que o presente parecer foi analisado e aprovado em reunião deste comitê, na data de 06/07/2010.
- Conforme Resolução 196/92, capítulo III.2.h, o pesquisador deve apresentar ao CEP relatórios periódicos sobre o andamento da pesquisa e relatório final. No *site*: [www.saude.sc.gov.br/hijg/CEP.htm](http://www.saude.sc.gov.br/hijg/CEP.htm), está disponibilizado modelo. Seu primeiro relatório está previsto para JANEIRO DE 2011.

JUCÉLIA MARIA GUEDERT

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisas - HIJG.

## APÊNDICE 2

### FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: \_\_\_\_\_

ALUNO: \_\_\_\_\_

PROFESSOR: \_\_\_\_\_

NOTA

1. FORMA .....

2. CONTEÚDO .....

3. APRESENTAÇÃO ORAL .....

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO .....

MÉDIA: \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

Assinatura: \_\_\_\_\_